Aus der Abteilung für Sportphysiologie und Sportmedizin
des Zentrums für Innere Medizin der Universität Tübingen
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. D. Jeschke

LEBERFUNKTION VON PATIENTEN MIT LEBERZIRRHOSE UNTER KÖRPERLICHER BELASTUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Michael Renzel
aus Altenkirchen

1980

Aus der Abteilung für Sportphysiologie und Sportmedizin
des Zentrums für Innere Medizin der Universität Tübingen
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. D. Jeschke

LEBERFUNKTION VON PATIENTEN MIT LEBERZIRRHOSE UNTER KÖRPERLICHER BELASTUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Michael Renzel
aus Altenkirchen

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. H. Heimann
Berichterstatter: Prof. Dr. D. Jeschke

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Nach Fertigstellung dieser Arbeit möchte ich es nicht versäumen, all diejenigen zu nennen, die zu ihrem Gelingen beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. med. D. Jeschke danke ich im besonderen für die freundliche Überlassung des Themas und für die vielen wertvollen Ratschläge bei der Korrektur der Arbeit.

Weiteren Dank gilt Herrn OA Dr. med. H. Schomerus, der mir eine wertvolle Stütze bei der Auswahl des Patientengutes und bei den technischen Durchführungen war.

Ebenso möchte ich mich sehr bei Frau V.-Baron bedanken, die mich bei den labortechnischen Untersuchungen hilfreich unterstützte.

Schließlich danke ich noch meinem Cousin M. v. Eiff für die Hilfe bei der Spiroergometrie und den statistischen Berechnungen.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG und FRAGESTELLUNG	1
2.	METHODE	2
2.1.	Wahl der Untersuchungsmethoden	2
2.1.1.	Leberfunktionsdiagnostik	2
2.1.2.	Belastungsmethode	3
2.1.3.	Probandengut	3
2.2.	Durchführung der Untersuchungsmethoden	3
2.2.1.	Galaktosetoleranztest	3
2.2.2.	Blutentnahmen für die Bestimmung der Serumenzymaktivitäten und des Fibrinolysestatus	4
2.2.3.	Belastungsmethode zur Ermittlung der körperlichen Leistungsfähigkeit für dynamische Ausdauerbelastungen	5
2.3.	Laborchemische Bestimmungsmethoden	7
2.3.1.	Bestimmung der Blutgalaktose	7
2.3.2.	Bestimmung der Enzymaktivitäten	8
2.3.3.	Bestimmung des Fibrinolysestatus	8
2.4.	Rechnerische Bestimmung der Halbwertszeit der Galaktoseelimination	9
2.5.	Statistik	9
3.	PATIENTENGUT	1o
3.1.	Kollektiv I - Patienten mit Leberzirrhose	1o
3.2.	Patienten mit portaler Hypertonie bzw. Shuntoperation	13
3.3.	Kollektiv II - Kontrollpersonen	13
4.	UNTERSUCHUNGSABLAUF	14
4.1.	Leberfunktionsprobe in Ruhe	15
4.2.	Leberfunktionsprobe unter Belastung	15
5.	ERGEBNISSE	17
5.1.	Serumenzymdiagnostik	17

5.1.1.	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)	17
5.1.2.	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)	19
5.1.3.	Lactat-Dehydrogenase (LDH)	2o
5.1.4.	LDH-1-Isoenzym (HBDH)	22
5.1.5.	Leucin-Aminopeptidase (LAP)	22
5.1.6.	Alkalische Phophatase (AP)	25
5.1.7.	Zusammenfassung über das Verhalten der Serumenzymaktivitäten in Ruhe und unter Belastung	27
5.2.	Einfluss unterschiedlicher Belastung auf die Enzymaktivitäten	28
5.3.	Fibrinolysestatus	28
5.3.1.	Plasminogenaktivator	28
5.3.2.	Plasminogen	31
5.3.3.	α_1 - Antitrypsin	32
5.3.4.	α_2 - Makroglobulin	32
5.3.5.	Antithrombin III	32
5.3.6.	C_1s - Inaktivator	34
5.4.	Galaktosetoleranztest	35
5.4.1.	Galaktoseblutspiegel unter Ruhe- bzw. Belastungsbedingungen	35
5.4.2.	Halbwertszeit der Galaktoseelimination in Ruhe und unter körperlicher Belastung	4o
5.4.3.	Einfluss der unterschiedlichen Belastung auf Halbwertszeiten des Galaktosetoleranztestes	43
6.	DISKUSSION	
6.1.	Verhalten der Serumenzyme in Ruhe und unter Belastung	44
6.2.	Fibrinolysestatus	48
6.3.	Galaktosebelastung	53
6.3.1.	Allgemeines	53
6.3.2.	Eliminationsvorgang und Abnahmezeit	54
6.3.4.	Verhalten der Galaktoseelimination in Ruhe und unter Belastung	56
6.3.5.	Klinische Schlussfolgerung	59
7.	ZUSAMMENFASSUNG	6o
8.	LITERATURVERZEICHNIS	62

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Morbidität und Mortalität infolge Lebererkrankungen haben in der Bundesrepublik in den beiden letzten Jahrzehnten erheblich zugenommen. Dafür sind vorwiegend Leberschäden durch Alkoholmißbrauch und Virushepatitiden mit ihren Folgezuständen verantwortlich zu machen. Unter sozialmedizinischen Aspekten stellt die Leberzirrhose mit ihrer ungünstigen Prognose und dem Erkrankungsmaximum in relativ jugendlichen Jahren (25-45 Jahre) im Vergleich zu allen anderen chronischen Erkrankungen ein Problem ersten Ranges dar(7).

In der Therapie gilt die Diät, insbesondere die Alkoholabstinenz als gesicherte Grundlage. Medikamentöse Maßnahmen sind umstritten. Über den Einfluß körperlicher Belastungen auf Verlauf und Prognose liegen divergierende Meinungen vor. Strenge Bettruhe hat bisher ebenso wenig eine günstige Wirkung erkennen lassen wie dosierte körperliche Belastung im Rahmen von Kurbehandlungen. Allerdings liegen zu wenig gesicherte Untersuchungsergebnisse vor, um eine endgültige Stellungnahme zu vertreten (7).

Deshalb sollte in der vorliegenden Studie die Auswirkung einer definierten körperlichen Belastung, die beruflichen und alltäglichen Belastungen entspricht, auf die Leberfunktion von Leberkranken analysiert werden.

2. METHODE

2.1. WAHL DER UNTERSUCHUNGSMETHODEN

2.1.1. LEBERFUNKTIONSDIAGNOSTIK

Zur Funktionsdiagnostik der Leber wählten wir den Galaktosetoleranztest, der von BAUER (4) eingeführt wurde. Er stellt eine sehr empfindliche Methode zur Messung der Leberfunktion dar, da der Abbau der Galaktose vorwiegend in der Leber erfolgt. Die kranke Leber ist entsprechend der Einschränkung ihrer Umsatzkapazität nur noch vermindert in der Lage, die konstant angebotene Galaktosemenge in einer bestimmten Zeit umzusetzen. Daraus resultiert ein über lange Zeit erhöhter Blutspiegel gegenüber lebergesunden Personen.

Zusätzlich wurden die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), die Lactat-Dehydrogenase (LDH), das LDH-1-Isoenzym (HBDH), die Leucin-Aminopeptidase (LAP) und die alkalische Phosphatase (AP) als Indikatoren einer entzündlichen Aktivität der Leber bestimmt.

Die Bestimmung des Plasminogenaktivators (PA), des Plasminogens, des α_1 - Antitrypsins, des α_2 - Makroglobulins, des Antithrombin III und des C_1s - Inaktivator diente zur Erfassung der Clearance- bzw. Syntheseleistung der Leber.

2.1.2. BELASTUNGSMETHODE

Da eine erhöhte Stoffwechselleistung der Leber in erster Linie unter ausdauernden Belastungen gefordert wird (27), wurde eine dynamische Fahrradergometerbelastung im Sitzen für eine Dauer von ca. einer 3/4 Stunde gewählt. Die Belastungsintensität sollte 5o% der individuellen maximalen Leistungsfähigkeit betragen, um vergleichbare, relative Belastungen der Probanden sicherzustellen.

2.1.3. PROBANDENGUT

Es sollten Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose (LZ) sowohl in Ruhe und unter obengenannter, definierter Belastung analysiert werden. Die spezifischen Veränderungen einer körperlichen Arbeit bei Leberkranken sollte durch Vergleich mit einem gesunden Kontrollkollektiv verdeutlicht werden.

2.2. DURCHFÜHRUNG DER UNTERSUCHUNGSMETHODEN

2.2.1. GALAKTOSETOLERANZTEST

Die Galaktosebelastungen wurden am nüchternen Probanden durchgeführt (mindestens 12 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme). Um gleiche äußere Bedingungen zu schaffen,

wurden alle Versuche am sitzenden Patienten und zur gleichen Tageszeit (vormittags zwischen neun und elf Uhr) angestellt.

Die Belastung erfolgte mit 2o% iger steriler, pyrogenfreier Galaktoselösung mittels intravenöser Infusion. Die Menge betrug o,33 g Galaktose pro Kilogramm Körpergewicht (KG) und wurde in möglichst kurzer Zeit (im Strahl innerhalb von 2-6 Minuten) infundiert (9,25).

Vor Beginn der Belastung wurde 1 ml Blut zur Bestimmung des Nüchternwertes entnommen; anschließend wurde mittels einer Flügelkanüle die Galaktoselösung in eine Armvene infundiert. Aus einer Vene des gegenseitigen Armes wurden 1o, 2o, 3o und 4o Minuten nach Infusion je 1 ml Blut zur Bestimmung des Galaktosewertes entnommen. Die Zeitnahme begann, nachdem die Hälfte der vorgesehenen Lösungsmenge eingelaufen war.

2.2.2. BLUTENTNAHMEN FÜR DIE BESTIMMUNG DER SERUMENZYMAKTIVITÄTEN UND DES FIBRINOLYSESTATUS

Die in der Leberdiagnostik üblichen Serumenzyme (GOT, GPT, HBDH, LDH, LAP, AP) wurden jeweils einmal in Ruhe und in der 3o. Belastungsminute bestimmt.

Für die Analyse des Fibrinolysestatus (PA, α_1 - Antitrypsin, α_2 - Makroglobulin, Plasminogen, Antithrombin III, C_1s - Inaktivator) wurden ebenfalls 5 ml Blut benötigt. Er wurde

komplett nur in Ruhe analysiert mit Ausnahme des PA, der auch in der 1o., 3o. und 5o. Belastungsminute und 1o, 2o und 3o Minuten nach Belastungsende bestimmt wurde.

2.2.3. BELASTUNGSMETHODE ZUR ERMITTLUNG DER KÖRPERLICHEN LEISTUNGSFÄHIGKEIT FÜR DYNAMISCHE AUSDAUERBELASTUNGEN

Die körperliche Leistungsfähigkeit der Probanden wurde ergometrisch mit stufenförmiger Belastung überprüft. Dabei wurde im Sitzen mit einer Ausgangsbelastung von o,5 Watt pro Kilogramm Körpergewicht begonnen. Nach jeweils zwei Minuten ohne Pause wurde die Belastung um o,5 Watt pro kg Körpergewicht bis zur Erschöpfung gesteigert. Aus den erhobenen Maximalwerten der Sauerstoffaufnahme wurde 5o% der maximalen Herz-Kreislauffähigkeit berechnet und die entsprechende Wattzahl für die Dauerbelastung ermittelt. Tabelle 1 zeigt die maximale Wattleistung, die errechnete 5o% ige Belastung des Herz-Kreislaufsystems (DL) und die tatsächlich beim Dauerversuch verwendeten Belastungen.

Bei der Leistungsdiagnostik wurde das drehzahlunabhängige Gerät der Fa. Siemens-Elma-Schönander verwendet. Im Dauerversuch kam das drehzahlabhängige, mechanisch gebremste Fahrradergometer vom Typ "Monark" der Fa. Wilken zur Anwendung. In beiden Fällen wurden aber gleiche Drehzahlen benützt (6o U/min).

Tab. 1 Maximale bei der Fahrradergometrie erreichte Wattleistung (max. Watt), die errechnete Dauerleistung (DL), die tatsächlich geleistete Dauerleistung (gel. DL) und in Prozent ausgedrückte Dauerleistung (% err. DL) der Probanden

Nr.	Name	Max. Watt	err. DL	gel. DL	%err. DL	Name	Max. Watt	err. DL	gel. DL	%err. DL
1	M. Martin	12o	5o	45	9o	R. Michael	25o	1oo	6o	6o
2	G. Helmut	21o	75	8o	1o7	E. Michael	3oo	135	13o	96
3	E. Eugen	15o	1oo	95	95	K. Peter	3oo	13o	115	88
4	M. Anton	25o	65	1oo	153	S. Willi	28o	125	75	6o
5	B. Roman	12o	6o	45	75	R. Angelika	2oo	1oo	1o5	1o5
6	W. Anton	12o	45	7o	156	S. Peter	21o	115	11o	96
7	S. Agnes	1o5	55	55	1oo	W. Friedmar	2oo	8o	95	119
8	H. Adelheid	16o	6o	8o	134	B. Oskar	23o	1o5	11o	1o5
9	H. Sophie	16o	7o	7o	1oo	J. Reinhold	2oo	9o	5o	56
◆	F. Gert	28o	12o	12o	1oo					
□	R. Josef	21o	11o	11o	1oo					

Abweichungen des tatsächlichen Dauerleistungswertes vom errechneten Wert ergaben sich durch die vorgegebenen Einstellmöglichkeiten des mechanisch gebremsten Ergometers. Insgesamt wurden in 13 der 2o Fälle in etwa eine 5o% ige (± 19%) Belastung eingestellt. In 3 Fällen wurde eine um 35-55% höhere, in 4 Fällen eine um 4o-5o% niedrigere Belastungsintensität gewählt (Tab. 1).

2.3. LABORCHEMISCHE BESTIMMUNGSMETHODEN

2.3.1. BESTIMMUNG DER BLUTGALAKTOSE

Sie erfolgte mittels der Böhringer Testkombination für Galaktose. Das Prinzip der Reaktion beruht auf der durch das Enzym Galaktose-Dehydrogenase katalysierten Reaktion von Galaktose durch NAD^+ zu Galactono-Lacton.

$$\text{Galaktose} + NAD^+ \longrightarrow \text{Galactono-Lacton} + NADH + H^+$$

Aus NAD entsteht eine der Galaktosekonzentration äquivalente NADH-Menge, die bei 334 nm photometrisch bestimmt werden kann. Die Reaktion verläuft stöchiometrisch. Das Gleichgewicht liegt vollständig auf der Seite von Galactono-Lacton und NADH.

Nach Enteiweißung und Zentrifugieren der Blutprobe wird der Überstand mit NAD angesetzt, gemischt und die Extinktion E_1 gemessen. Nach Zugabe von Galaktosedehydrogenase und erneuter Mischung, wird der Stillstand der Reaktion abgewartet (4o min) und dann die Extinktion E_2 bestimmt. Aus $E_2 - E_1$ ergibt E die aus einer Tabelle ablesbare Konzentration der Galaktose.

Die photometrische Bestimmung aller Proben erfolgte bei Zimmertemperatur (2o°C) mit einem Filter (Hg 334) und einer Küvette von 1 cm Schichtdicke.

2.3.2. BESTIMMUNG DER ENZYMAKTIVITÄTEN

Sie wurden im Zentrallabor der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung IV (Ärztl. Dir. Prof. Dr. M. Eggstein) durchgeführt. Die Transaminasen wurden durch die Testkombinationen von Böhringer-Mannheim, die HBDH, LAP und die AP durch die "Merckotest Automatenpackung" bzw. mit Hilfe von Substrattabletten (Merck) ermittelt. Die Variationsbreite (Standardabweichung) der Analysen lag mit Ausnahme der LAP zwischen 1,5 und 6,5%. Bei der LAP lag sie bei 14%.
Sie wurde im Zentrallabor alle 14 Tage neu bestimmt.

2.3.3. BESTIMMUNG DES FIBRINOLYSESTATUS

Die Hemmfaktoren des fibrinolytischen Systems (α_1 - Antitrypsin, α_2 - Makroglobulin, Antithrombin III, C_1s - Inaktivator) und das Plasminogen wurden mit M-Partigen-Immundiffusionsplatten von der Fa. Behring (Marburg) analysiert. Diese enthalten in einer gebrauchsfertigen Agargelschicht monospezifisches Antiserum gegen das entsprechende Plasmaprotein. Das Antiserum wird durch Immunisierung von Kaninchen, Schafen u.a. gewonnen.
Die zu untersuchenden Serumproben und angegebenen Proteinstandardlösungen werden auf die vorgesehenen Stellen der Diffusionsplatten aufgetragen. Die entstandenen Präzipitatringe der Serumproben und der Standardlösungen werden

ausgemessen und gegeneinander auf linearem Millimeterpapier als Funktion der Konzentration aufgetragen. Aus der sich ergebenden Geraden wurde die Konzentration des jeweiligen Proteinantigens in den eingesetzten Serumproben abgelesen.

Mittels des Tests nach Januszko wurde der Plasminogenaktivator bestimmt. Nach Mischung von gekühltem Blutplasma mit Aqua bidest. wurde die Lösung auf einen pH-Wert von 5,9 mittels Essigsäure eingestellt. Nach Zentrifugieren und Trocknen des Überstandes wurde dieser wieder mit Palitzsch Puffer gelöst und mit Thrombinlösung versetzt, wobei die Lösungszeit in Einheiten umgerechnet wurde(3o).

2.4. RECHNERISCHE BESTIMMUNG DER HALBWERTSZEIT DER GALAKTOSEELIMINATION

Aus den erhaltenen Meßwerten wurde nach der Methode der kleinsten Qůdrate die Regressionsgleichung unter Annahme eines exponentiellen Abfalls berechnet und die Halbwertszeit (HWZ) bestimmt.

2.5. STATISTIK

Da es nach Angaben von BÖHMER (b) erwiesen ist, daß die Halbwertszeiten bei Patienten mit Leberzirrhosen nicht

normal verteilt sind, wurde zur Prüfungsstatistik der nicht parametrische Untersuchungstest für zwei Stichproben von Mann-Whitney-Wilcoxon benutzt. Er diente zur Überprüfung der HWZ'ten, der Enzymaktivitäten und des Fibrinolysestatus in Ruhe.
Zur Überprüfung der Frage, wie sich die HWZ'ten und Enzymaktivitäten unter Ruhe und Belastung der Kollektive zueinander verhalten, wurde der nichtparametrische Wilcoxontest für Paardifferenzen verwendet.

3. PATIENTENGUT

Die Untersuchung erfolgte im Jahre 1977 bei 2o Patienten. Von diesen litten 9 an einer Leberzirrhose (Kollektiv I), 9 weitere waren lebergesund und dienten als Kontrollkollektiv (Koll. II). Das Kontrollkollektiv teilt sich in 4 ältere und 5 jüngere Probanden. Weiterhin wurden 2 Patienten mit portaler Hypertonie und histologisch normalem Lebergewebe (p.H.) untersucht, von denen bei einem eine splenorenale und cavomesenteriale Shuntoperation (Pat. m. p.S.) durchgeführt worden war.

3.1. KOLLEKTIV I - PAT. MIT LEBERZIRRHOSE

Es handelte sich um 6 männliche (Durchschnittsalter 48,8 J) und 3 weibliche (Durchschnittsalter 53,3 J) Patienten. Da in der Literatur weder eine Alters- noch eine Geschlechts-

abhängigkeit der Leberfunktion beschrieben ist, wurden die Patienten hinsichtlich ihrer Leberfunktion als einheitliches Kollektiv betrachtet (Durchschnittsalter 51,1 J) (16).

Die Diagnose Leberzirrhose beruhte bei allen 9 Patienten auf laparaskopischen Befund. Bei 8 Pat. war zusätzlich eine Leberbiopsie durchgeführt worden, die ein positives Ergebnis erbracht hatte (Tab.2). Als Ursache der LZ war bei 6 Pat. ein Alkoholabusus (Tab.3) anzusehen. Bei 2 Frauen lag eine posthepatitische Zirrhose vor, bei einem Pat. war die Ätiologie nicht zu klären. Bis auf zwei Pat. waren auch klinische Zeichen der Leberzirrhose eruierbar. Spider naevi wurden siebenmal, Ösophagusvarizen fünfmal gefunden (Tab.3).

Tab. 2 Die einzelnen laparaskopischen und histologischen Diagnosen der Lebererkrankung des Pat.kollektivs. Das Jahr der bioptischen Untersuchung ist in Klammer angegeben.

lfd. Nr.	Name	Alter	Diagnose der Leberbiopsie bzw. Laparaskopie
1	M. Martin	57	Leberzirrhose mit geringgradiger Aktivität, geringfügige, großtropfige Verfettung (1975)
2	G. Helmut	37	Chronische, alkoholische Hepatitis mit zirrhotischem Umbau
3	E. Eugen	51	Chronische Hepatitis mit Übergang in eine portale bzw. septale Leberzirrhose und mäßiggradiger Verfettung des Restparenchyms (1975)
4	M. Anton	44	Mittelknotige Leberzirrhose mit Zeichen der ausgeprägten port. Hypertension (Lap. 1977)
5	B. Roman	47	Nicht stabilisierte Leberzirrhose (1976)
6	W. Anton	43	Progressive Leberzirrhose (1964)
7	S. Agnes	65	Progressive Leberzirrhose m. Cholestase (1965)
8	H. Adelheid	39	Grobknotige Leberzirrhose (1975)
9	H. Sophie	56	Leberzirrhose m. port. Hypertension (1975)
◆	F. Gert	19	normales Lebergewebe
◘	R. Josef	38	normales Lebergewebe

Tab. 3 Klinische Diagnose und Symptome der Lebererkrankung des Patientenkollektivs

Nr.	Name	Alter	Diagnose	klin. Zeichen der LZ
1	M. Martin	57	dekomp. Leberzirrhose mit Ascites	Splenomegalie, Ascites, Spider naevi, Flapp. Tremor, Dupytren'sche Kontrakur, Beinödeme
2	G. Helmut	37	dekomp. Leberzirrhose mit port. Hypertension bei chron. Äthylismus	Ösophagusvarizen, Spider naevi, Uhrglasnägel
3	K. Eugen	51	chron. Hepatitis m. Übergang in eine port. bzw. septale LZ u. mittelgr. Verfettg. d. Restparenchyms	Splenomegalie
4	M. Anton	44	mittelknotige Leberzirrhose m. Zeichen der port. Hypertension	Spider naevi, Milz grenzwertig groß
5	H. Roman	47	äthylische makronoduläre Leberzirrhose mit port. Hypertension	Ösophagusvarizen, Splenomegalie, Ascites, Spider naevi, Uhrglasnägel, feinschl. Tremor, Gynäkomastie, femin. Behaarung
6	W. Anton	43	alkohol. Leberzirrhose	Ösophagusvarizen, Ascites
7	S. Agnes	65	posthepatitische Leberzirrhose	Spider naevi, Palmarerythem, Uhrglasnägel, Weißnägel
8	H. Adelheid	39	komp. alkohol. Leberzirrhose, V.a. Polyneuropathie, Adipositas	Ösophagusvarizen, fragl. beg. Hypersplenie syndrom, Spider naevi, Palmarerythem
9	H. Sophie	56	Leberzirrhose mit port. Hypertension	Ösophagusvarizen, Hypersplenie-sydrom, Spider naevi
	F. Gert	19	port. Hypertonie unbek. Genese, Z.n. Splenektomie m. splenorenalem u. cavomesenterial. Shunt	
	R. Josef	38	Pfortaderverschluß unbek. Ursache m. zunehmenden port. Hochdruck	Hypersplenie syndrom

3.2. PATIENTEN MIT PORTALER HYPERTONIE BZW. SHUNTOPERATION

Die beiden Patienten mit portaler Hypertonie, in den Tabellen unter Kollektiv I eingereiht, wurden in den Ergebnissen und in der Diskussion gesondert betrachtet, da bei ihnen normales Lebergewebe vorlag.

3.3. KOLLEKTIV II - KONTROLLPERSONEN

Kollektiv II bestand aus 9 Probanden, 1 weiblichen und 8 männlichen Personen, und diente als Kontrollkollektiv (Tab. 4). Alle Probanden waren klinisch lebergesund. 4 Probanden wurden klinisch behandelt. Die Diagnosen gehen aus Tabelle 4 hervor. 5 waren freiwillige Probanden. Das Durchschnittsalter des Koll. II betrug 32,2 Jahre und variierte von 2o bis 56 Jahre. Es wurde hinsichtlich leberspezifischer Parameter als einheitliches Kollektiv betrachtet. In der Leistungsfähigkeit ergaben sich erwartete Unterschiede zwischen den jugendlichen, freiwilligen Probanden und den älteren Patienten.

Tab. 4 Diagnose der Kontrollpersonen

Name	Alter	Diagnose
S. Peter	3o	Ulcus doudeni
W. Friedmar	41	chron. Gastritis
B. Oskar	56	metastas. Melanom
J. Reinhold	42	Colitis ulcerosa
R. Michael	26	gesund
E. Michael	24	gesund
K. Peter	24	gesund
S. Willi	27	gesund
R. Angelika	2o	gesund

4. UNTERSUCHUNGSABLAUF

Am ersten Untersuchungstag wurden Blutentnahmen in Ruhe für Enzyme, Fibrinolysestatus und den Galaktosetoleranztest durchgeführt. Anschließend erfolgte eine spiroergometrische Leistungsdiagnostik (Ergebnisse . Inaug. Diss. v. Eiff, Tübingen 1979). Am darauffolgenden Untersuchungstag wurden die Enzyme, der Plasminogenaktivator und der Galaktosetoleranztest unter einer definierten Dauerbelastung bestimmt. Die Enzyme wurden in der 4o. Belastungsminute, der PA bei o, 2o, 4o, 5o, 6o und 7o Minuten analysiert.

4.1. LEBERFUNKTIONSPROBE IN RUHE

Die Blutuntersuchungen wurden morgens zwischen 9 und 11 Uhr durchgeführt. Dazu wurde dem Proband eine Braunüle (1er bzw. o,5er bei kleineren Venen) für die Blutentnahmen und am gegenseitigen Arm eine Flügelkanüle für die Infusion gelegt. Als erstes erfolgte eine Blutabnahme für den Leerwert der Galaktose. Zur Errechnung der Infusionsmenge (o,33 g Galaktose pro kg KG) wurden die Patienten gewogen. Da das Körpergewicht unserer Patienten zwischen 5o und 1oo kg schwankte, infundierten wir zwischen 16,5 und 33 g Galaktose entsprechend 8o und 16o ml Galaktoselösung (2o% ig).
Die errechnete Galaktosemenge wurde in möglichst kurzer Zeit infundiert. Die durchschnittliche Einlaufzeit betrug fünf Minuten. Der Zeitpunkt "null" für die Bestimmung der HWZ'ten wurde definiert, nachdem die Hälfte der vorgesehenen Lösungsmenge eingelaufen war. 1o, 2o, 3o und 4o Minuten später wurde jeweils 1 ml Blut aus der nur selten gestauten Vene entnommen.

4.2. LEBERFUNKTIONSPROBE UNTER BELASTUNG

Am zweiten Tag wurden Kanülen für die Blutentnahmen bzw. für die Infusion gelegt. Danach erfolgte die Belastung

auf dem Fahrradergometer unter der gewählten Intensität. 1o Minuten nach Belastungsbeginn wurde Galaktose infundiert. Die Blutentnahmen wurden nach dem gleichen Zeitschema wie am Vortag vorgenommen. Das Zeitschema zeigt Tabelle 5.

Tab. 5 Abnahmezeiten der einzelnen Blutproben bei Belastg.

Zeit	-1o	o	1o	2o	3o	4o	5o	6o	7o
körperliche Aktivität	Belastg. auf d. Ergometer i. Sitzen								
Galaktose		+	+	+	+	+			
Serumenzyme					+				
Plasminogen-aktivator		+		+		+	+	+	+

5. ERGEBNISSE

Subjektives Befinden bei der ergometrischen Untersuchung und der ergometrischen Dauerbelastung

Die Ergometerbelastungen, die Blutentnahmen und der Galaktosetoleranztest wurden von allen Patienten gut toleriert. Sowohl bei der Spiroergometrie - Diagnostik als auch bei der Dauerbelastung traten keinerlei Zwischenfälle auf.

5.1. SERUMENZYMDIAGNOSTIK

5.1.1. GLUTAMAT-OXALACETAT-TRANSAMINASE (GOT)

Bei vier Patienten des Kollektivs I lag die GOT im Bereich der oberen Normgrenze, bei drei war sie zwei- bis dreifach und bei einem viereinhalbfach in Ruhe über die Norm erhöht.

Unter der 4o minütigen ergometrischen Belastung trat im Durchschnitt eine geringe Abnahme der Enzymaktivität gegenüber dem Ruhewert auf (Abb.1). 5 Fälle zeigten so gut wie keinen Anstieg, 2 eine geringe Senkung und in einem Fall (Pat. Nr.9), bei dem schon in Ruhe die GOT erheblich erhöht war, stieg sie knapp um die Hälfte des Ruhewertes an.

Bei Kollektiv II lagen die Ruhewerte im Normbereich. Veränderungen waren unter Belastung nicht festzustellen.

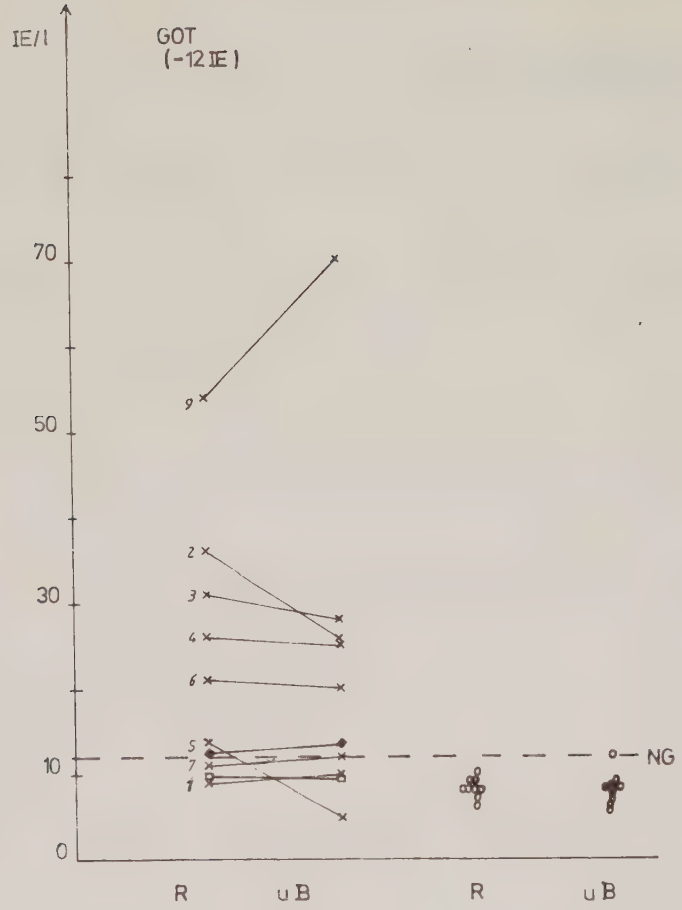


Abb. 1/ Abb. 2 Verhalten der GOT (Abb.1) und GPT (Abb.2) in Ruhe (R) und in der 4o. Bel.minute (uß) bei Pat. mit Leberzirrhose (x) und Kontrollpersonen (o); Pat. mit p.S. (♦), Pat. mit p.H. (□); NG = obere Normgrenze. Die Ziffern entsprechen der Durchnummerierung der Patienten (s. Tab.4).

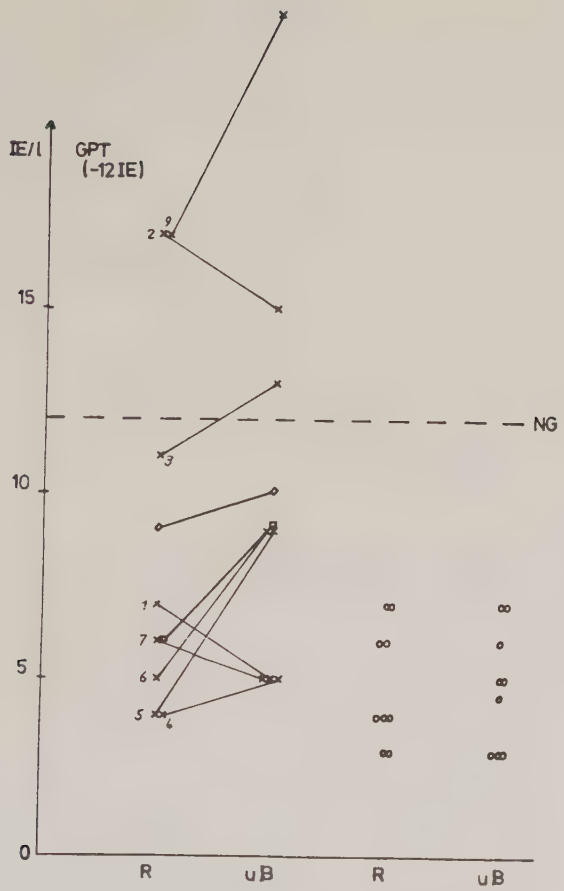


Abb. 2 Verhalten der GPT

5.1.2. GLUTAMAT-PYRUVAT-TRANSAMINASE (GPT)

Bei der GPT lagen bei sechs Patienten des Koll. I die Ruhe-

werte im Normbereich, bei zwei knapp darüber. Die Werte des Koll. II waren in Ruhe nicht über den Normbereich erhöht.

Die GPT zeigte unter Belastung bei den Pat. mit LZ im Durchschnitt nur eine geringe Erhöhung (Tab.6); bei fünf der Pat. mit LZ veränderte sich der Wert nur unwesentlich (1-2 IE/l), bei drei stieg er knapp um das Doppelte an. Bei den gesunden Probanden veränderten sich die Werte kaum.

Tab. 6 Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) von GOT und GPT in Ruhe und unter Belastung. V = Variationsbreite der Enzymbestimmungen

		Ruhe	Belastung
GOT: (V=5%)	Koll. I (n=8)	25,3 ± 5,1	24,5 ± 6,7 (IE/l)
	Koll. II (n=9)	8,1 ± o,4	7,8 ± o,7 "
GPT: (V=5%)	Koll. I (n=8)	8,9 ± 1,6	1o,5 ± 2,1 "
	Koll. II (n=9)	4,9 ± o,5	4,9 ± o,5 "

5.1.3. LACTAT-DEHYDROGENASE (LDH)

Unter Ruhebedingungen war die LDH (Abb.3, Tab. 7) bei 1/3 der Patienten mit LZ leicht über die Norm erhöht; unter der Belastung sank einer der erhöhten Werte in den Normbereich ab, die beiden anderen stiegen etwa um die Hälfte an. Bei den übrigen 2/3 der Patienten blieben die Werte praktisch konstant unter Berücksichtigung der Variationsbreite der

Bestimmungsmethode von 4,5%.

Die Ausgangswerte der Kontrollpersonen lagen in Ruhe im Normbereich, ebenso wie die Durchschnittswerte, die unter der Belastung gefunden wurden.

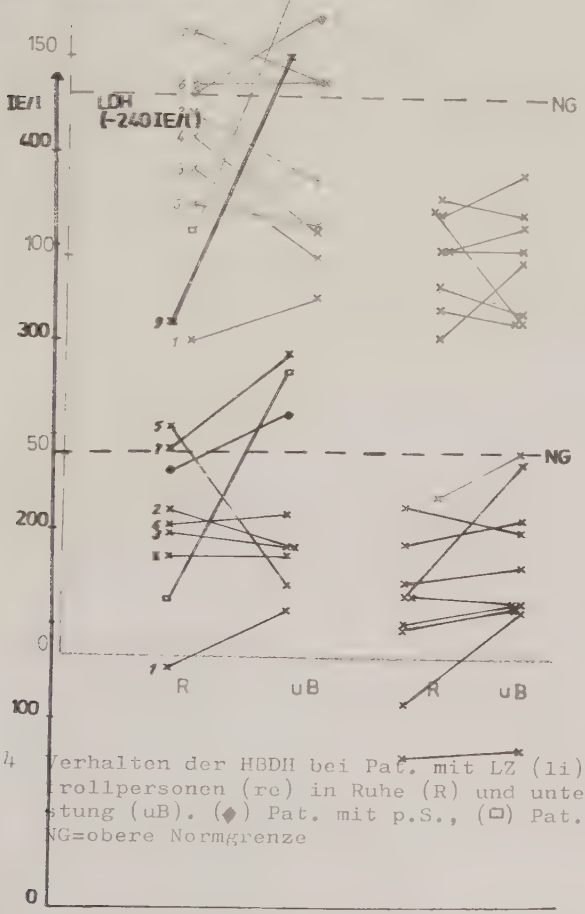


Abb. 4 Verhalten der HBDH bei Pat. mit LZ (li) und Kontrollpersonen (re) in Ruhe (R) und unter Belastung (uB). (♦) Pat. mit p.S., (□) Pat. mit p.H. NG=obere Normgrenze

änderte. Bei den weiteren 3 Pat. des Kollektivs trat keine Änderung der in Ruhe normalen Werte unter der Belastung auf

Abb. 3 Verhalten der LDH bei Patienten mit LZ (li), Kontrollpersonen (re), Pat. mit p.S. (♦) u. p.H. (o) in Ruhe und unter Belastung. NG=obere Normgrenze

Allerdings zeigte sich bei zwei Kontrollpersonen eine Erhöhung um die Hälfte des Ausgangswertes.
Im Durchschnitt war bei beiden Kollektiven ein leichtes Ansteigen (ca. 1o%) der LDH unter Belastung festzustellen.

Bei den Pat. mit portaler Hypertonie (p.H.) und portocavalem Shunt (p.S.) lagen die Ruhewerte im Normbereich und stiegen unter Belastung etwas über die Normgrenze an. Bei dem Pat. mit p.H. erhöhte sich die LDH unter Belastung um fast das Doppelte.

5.1.4. LDH-1-ISOENZYM (HBDH)

Die HBDH lag in Ruhe bei 6 der 8 Patienten mit LZ und bei der Kontrollgruppe im Normbereich (Abb.4, Tab.7).
Unter Belastung fiel die HBDH in 8 von allen Fällen um 1o% im Mittel ab. Bei zwei Patienten mit LZ veränderte sich die HBDH kaum, in einem Fall stieg sie um ca. 15% an.

Bei den Pat. mit p.H. und p.S. erhöhte sich die HBDH ebenfalls unter Belastung. Sie stieg bei dem Pat. mit p.H. sogar um die Hälfte gegenüber dem Ausgangswert an (Abb.4).

5.1.5. LEUCIN-AMINOPEPTIDASE (LAP)

Die LAP zeigte bei 5 der Pat. mit LZ einen leicht pathologischen Wert in Ruhe, der sich unter Belastung nicht

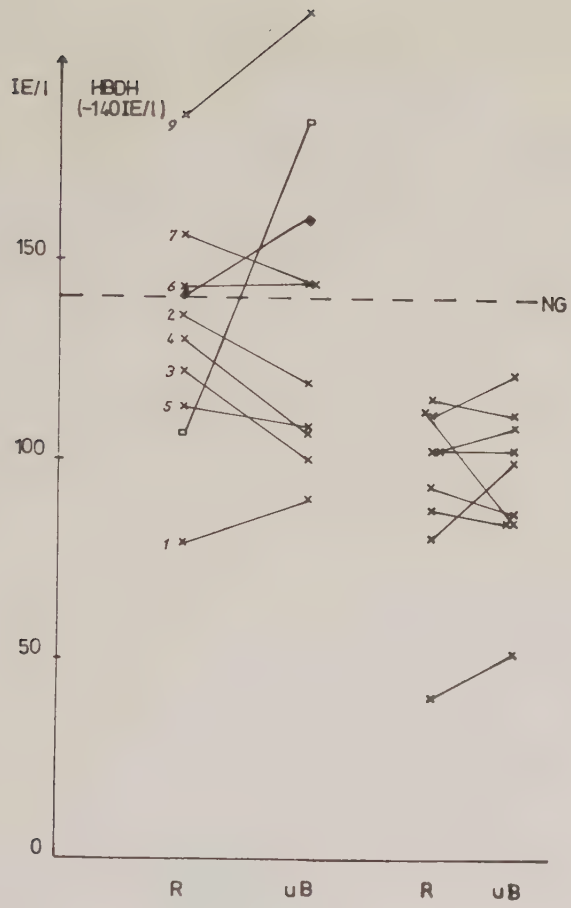


Abb. 4 Verhalten der HBDH bei Pat. mit LZ (li) und Kontrollpersonen (re) in Ruhe (R) und unter Belastung (uB). (◆) Pat. mit p.S., (□) Pat. mit p.H. NG=obere Normgrenze

änderte. Bei den weiteren 3 Pat. des Koll. I trat keine Änderung der in Ruhe normalen Werte unter der Belastung auf (Abb.5, Tab.7).

Auch die in Ruhe normalen LAP-Aktivitäten der Probanden des Kontrollkollektivs veränderten sich unter Belastung nicht.

Bei den Pat. mit p.S. und p.H. hingegen stieg die LAP-Aktivität unter Belastung um 15 bzw. 25% gegenüber der im Normbereich gelegenen Werte in Ruhe an. Sie blieben jedoch im Normbereich.

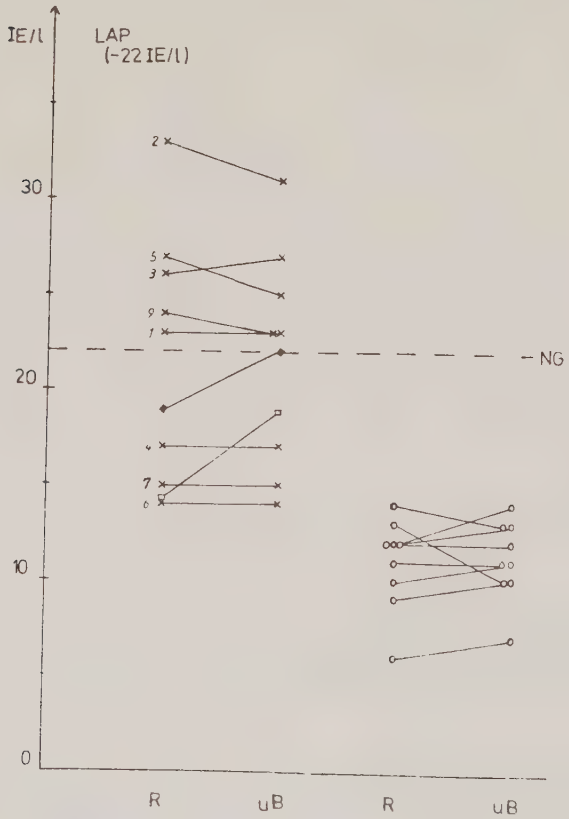


Abb. 5 Verhalten der LAP bei Pat. mit LZ (x), Kontrollpersonen (o), Pat. mit p.S. (◆) und mit p.H. (□) in Ruhe (R) und unter Belastung (uB)

5.1.6. ALKALISCHE PHOSPHATASE (AP)

Die alkalische Phosphatase war nur bei einem Probanden des Koll. I in Ruhe über den Normbereich erhöht. Unter Belastung fiel diese Enzymaktivität ab. Bei den übrigen Pat. des Koll. I war im Durchschnitt eine geringe Erniedrigung der Werte festzustellen (Abb.6, Tab.7).

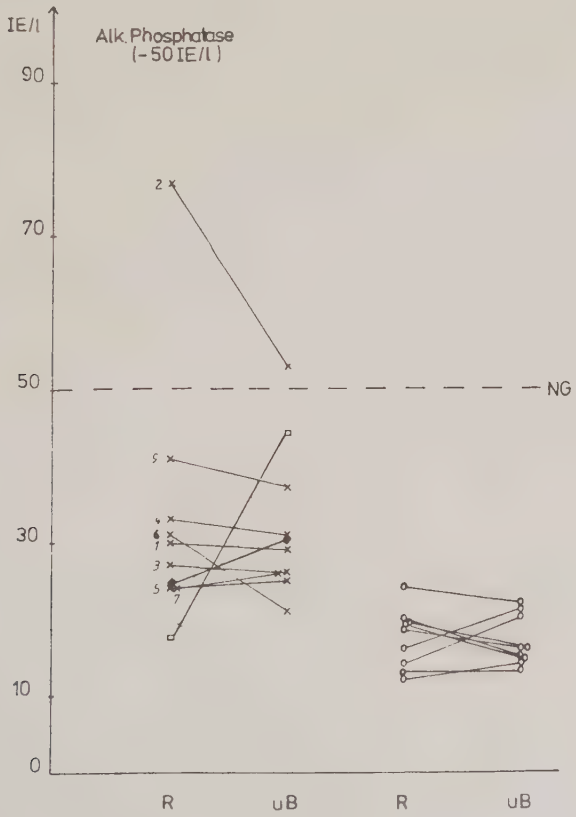


Abb. 6 Verhalten der AP bei Pat. mit LZ (x), Kontrollpersonen (o), Pat. mit p.S. (♦) und mit p.H. (□) in Ruhe (R) und unter Belastung (uB)

Bei dem Kontrollkollektiv lagen alle Ruhewerte im Normbereich und zeigten unter Belastung geringe, teils ansteigende, teils abfallende Veränderungen.

Bei den Pat. mit p.S. und p.H. stieg unter Belastung die Enzymaktivität an. Sie erreichte jedoch keinen pathologischen Wert.

Tab. 7 Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung der Enzymaktivitäten in Ruhe und unter Belastung
V = Variationsbreite

	Ruhe	Belastung
LDH (V = 4,5%):		
Koll. I (n=8)	215,8 ± 17,9	23o,1 ± 31,6 (IE/1)
Koll.II (n=9)	156,6 ± 12,1	17o,1 ± 13,3 "
HBDH (V = 5%):		
Koll. I (n=8)	133,1 ± 1o,4	128,o ± 12,9 "
Koll.II (n=9)	93,6 ± 7,3	94,o ± 6,5 "
LAP (V = 14%):		
Koll. I (n=8)	22,4 ± 2,2	21,9 ± 2,o "
Koll.II (n=9)	11,1 ± o,8	11,2 ± o,2 "
AP (V = 5%):		
Koll. I (n=8)	35,9 ± 5,8	31,o ± 3,3 "
Koll.II (n=9)	16,8 ± 1,1	16,8 ± 1,o "

5.1.7. ZUSAMMENFASSUNG ÜBER DAS VERHALTEN DER SERUMENZYM-AKTIVITÄTEN IN RUHE UND UNTER BELASTUNG

Um die entnommene Blutmenge der Patienten möglichst gering zu halten, erfolgte keine erneute Bestimmung der Ruhewerte der Serumenzyme am zweiten Untersuchungstag. Da aber ein Kontrollkollektiv zur Verfügung stand, können Aussagen über das Verhalten dieser Variablen gemacht werden.

Aus den Ergebnissen ist unter Berücksichtigung der Variationsbreite zu erkennen, daß keine nennenswerten Erhöhungen der Enzymaktivitäten unter der dynamischen Dauerbelastung auftraten (Tab.6/7).

Es konnte kein Unterschied zwischen Ruhe- und Belastungswerte nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen gesichert werden. Beim Vergleich der Patienten und dem Kontrollkollektiv nach dem Wilcoxon-Test für paarige Stichproben lagen die Ruhe- und Belastungswerte bei den Leberkranken deutlich höher ($\alpha < 0{,}05$).

Auffällig ist, daß bei dem Patient Nr.9, bei dem die Enzymaktivitäten in Ruhe auf einen entzündlich aktiven Prozess der Leberzirrhose hinwiesen, ein erheblicher Aktivitätsanstieg de GOT, GPT, LDH und HBDH unter der Belastung eintrat.

Die Pat. mit p.S. und p.H. nahmen insofern eine Sonderstellung ein, als bei ihnen von meist normalen Ruhewerten ein Ansteigen unter Belastung zu verzeichnen war. Dies betraf

besonders die LDH, HBDH, LAP und AP. Dabei wurden teilweise pathologische Werte erreicht.

5.2. EINFLUSS UNTERSCHIEDLICHER BELASTUNG AUF DIE ENZYMAKTIVITÄTEN

Die Pat. mit LZ und das Kontrollkollektiv wurden teilweise unterschiedlich belastet (s.S. 6). Es ergab sich daher die Frage, ob dadurch unterschiedliche Reaktionen der Enzymaktivitäten erklärbar wurden. Eine Abhängigkeit ließ sich jedoch nicht feststellen, insbesondere auch nicht bei Pat.Nr.9 und den Pat. mit p.S. und p.H., die jeweils mit 5o% der maximalen Leistungsfähigkeit belastet wurden.

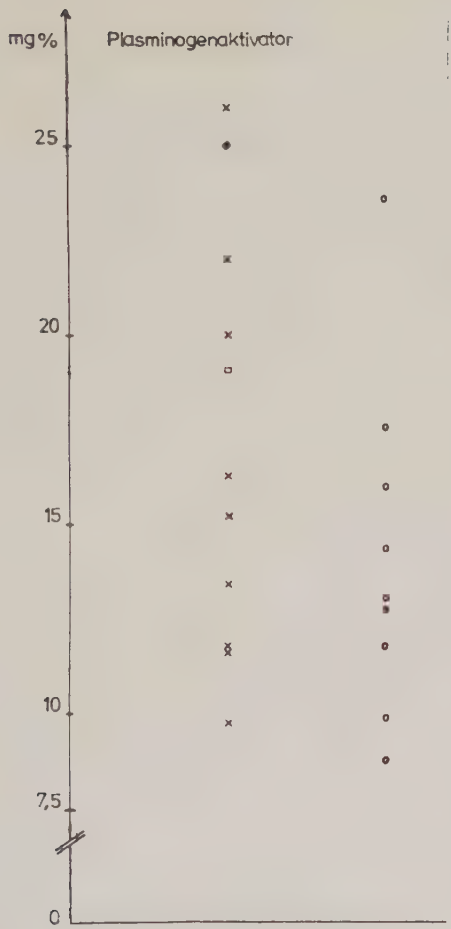
5.3. FIBRINOLYSESTATUS

5.3.1. PLASMINOGENAKTIVATOR

Bei beiden Kollektiven fanden sich in Ruhe gleiche Werte des PA (Abb.7, Tab.8).

Unter der 5o min dauernden Belastung stieg bei 6 Pat. mit LZ der PA stark an, um nach der Belastung wieder abzusinken (Abb.8). Bei 2 waren keine nennenswerte Veränderungen festzustellen.

Bei dem Kontrollkollektiv war in 7 Fällen ein Ansteigen des PA und nach Ende der Belastung ein rascher Abfall zu verzeichnen.



Ein Vergleich beider Kollektive zeigte, daß bei den Pat. mit LZ im Durchschnitt ein rascherer Anstieg unter Belastung und ein langsamerer Abfall des PA nach der Belastung auftrat.

Die Pat. mit p.S. und p.H. verhielten sich ähnlich. Die auffällig geringen Veränderungen des PA während und nach Belastung bei Pat. Nr.1 u. 5 können wahrscheinlich auf die geringere Belastungsintensität gegenüber den anderen Pat. mit LZ zurückgeführt werden, da sie beide mit nur ca. 3o% ihrer maximalen Leistungsfähigkeit belastet wurden.

Abb. 7 Serumspiegel des Plasminogenaktivators bei Pat. mit LZ (x), Kontrollpersonen (o), Pat. mit p.S. (♦) und p.H. (□) in Ruhe

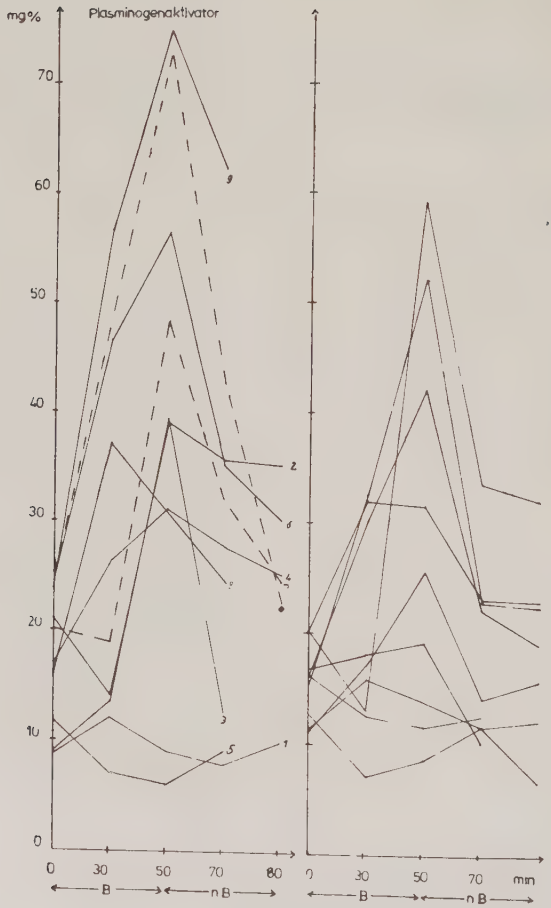


Abb. 8 Verhalten des Plasminogenaktivators unter (B) und nach ergometrischer Belastung (nB) bei Pat. m. LZ (links), Kontrollpersonen (rechts), Pat. m. p.S. (◆) und p.H. (□).

Die folgenden Fibrinolysefaktoren wurden nur unter Ruhebedingungen bestimmt.

5.3.2. PLASMINOGEN

Die Werte des Plasminogens lagen bei beiden Kollektiven im Normbereich, wobei im Durchschnitt die Werte des Koll. I im unteren, die des Koll. II im mittleren Normbereich

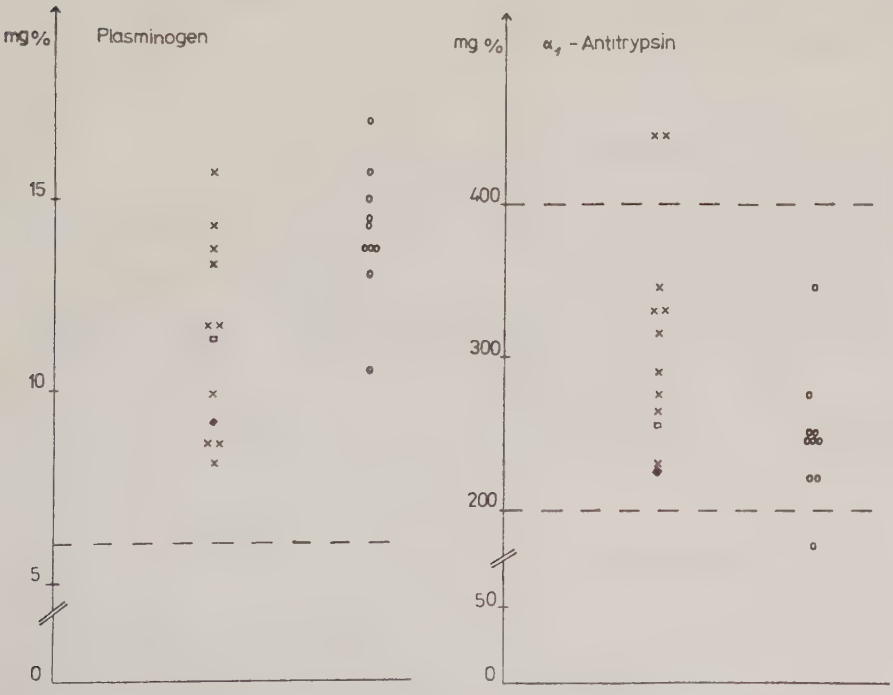


Abb. 9 Serumspiegel des Plasminogen (6-25 mg%) und des α_1-Antitrypsin (2oo-4oo mg%) bei Pat. m. LZ (x), Kontrollpersonen (o), Pat. m. p.S. (♦) u. p.H. (□) in Ruhe. ---- Normbereichsgrenze

gefunden wurden (Abb.9, Tab.8).

5.3.3. α_1 - ANTITRYPSIN

Das α_1 - Antitrypsin war bei zwei Patienten des Koll. I über den Normbereich erhöht. Bei einem Probanden des Koll. II lag der Wert unter dem Normbereich (Abb.9, Tab.8). Im Mittel wurden bei den Pat. mit LZ höhere Werte gefunden als bei den Kontrollpersonen.
Die Pat. mit p.S. und p.H. zeigten Werte im mittleren Normbereich.

5.3.4. α_2 - MAKROGLOBULIN

Bei drei Patienten des Koll. I fanden sich pathologische Werte des α_2 - Makroglobulins. Auch bei diesem Fibrinolysefaktor war eine Differenz zwischen Koll. I und II zu erkennen. Das Koll. II lag mit seinen Werten im Normbereich; ebenso der Pat. mit p.H. Der Pat. mit p.S. zeigte einen deutlich erhöhten Faktor (Abb.1o, Tab.8).

5.3.5. ANTITHROMBIN III

Beim Antithrombin III war im Koll. I eine starke Streuung der Werte zu beobachten. Bei drei Pat. wurden Werte im oberen Normbereich, bei drei im mittleren und bei weite-

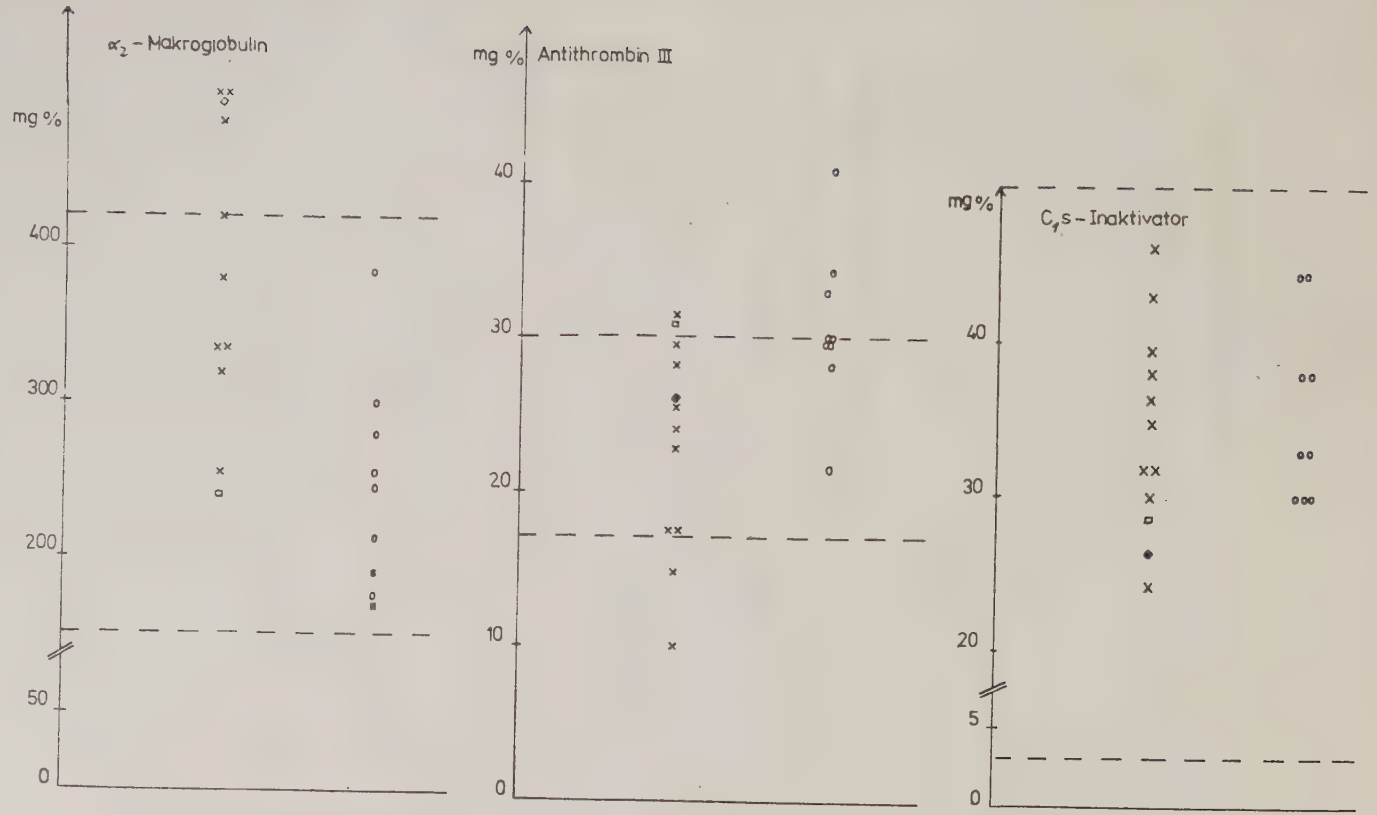


Abb. 1o Serumspiegel des α_2 - Makroglobulins (15o-42o mg%), Antithrombin III (17-3o mg%) und C_1s - Inaktivator (3-5o mg%) bei Pat. m. LZ (x), Kontrollpersonen (o), Pat. mit p.S. (♦) und p.H. (□) in Ruhe. ---- Normbereichgrenzen

ren vier im unteren bzw. schon im pathologischen Bereich gefunden. Drei Probanden der Kontrollgruppe hatten leicht über den oberen Normbereich erhöhte Werte. Bei sechs Pat. waren sie normal. Im Durchschnitt wurde ein niedrigerer Antithrombin III - Spiegel bei den Pat. mit LZ als bei den gesunden Personen gefunden (Abb.1o , Tab.8).

5.3.6. C_1S - INAKTIVATOR

Die Werte das C_1s - Inaktivators wiesen bei beiden Kollektiven eine große Streuung im Normbereich auf. Wesentliche Differenzen lagen nicht vor (Abb.1o , Tab.8).

Tab. 8 Mittelwerte (mg%) und Standardabweichung der Fibrinolysefaktoren in Ruhe bei Pat. mit LZ und Kontrollpersonen

	Koll.I (n=9)	Koll. II (n=9)
Plasminogenaktivator	14,8 ± 1,2	15,1 ± 1,7
Plasminogen	11,7 ± o,9	14,1 ± o,5
α_1 - Antitrypsin	332,8 ± 22,9	25o,o ± 14,5
α_2 - Makroglobulin	4o3,6 ± 35,3	228,o ± 22,7
Antithrombin III	22,o ± 2,3	28,o ± 1,9
C_1s - Inaktivator	35,5 ± 2,2	36,6 ± 2,o

5.4. GALAKTOSETOLERANZTEST

5.4.1. GALAKTOSEBLUTSPIEGEL UNTER RUHE- BZW. BELASTUNGS-BEDINGUNGEN

Die Nüchternwerte der Blutgalaktose lagen mit einer Ausnahme zwischen o,2 und o,8 mg%, sodaß sie vernachlässigt werden konnten. Bei einem Proband wurde ein Nüchternwert vor der Belastung von 14,2 mg% bestimmt, was bei der Errechnung der Halbwertszeit berücksichtigt wurde.

Die nach der intravenösen Infusion von o,33 g Galaktose pro kg Körpergewicht ermittelten Blutgalaktosewerte zu bestimmten Zeitpunkten bei allen Probanden gehen aus Tab.9 bzw. 1o hervor. In wenigen Fällen konnten aus technischen Gründen einzelne Blutproben nicht verwertet werden. Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Abb.9 und 1o dargestellt. Die Pat. mit p.S. und p.H. wurden nicht miteinbezogen, sondern gesondert diskutiert. Abb. 13 zeigt eine halblogarithmische Darstellung der Mittelwerte.

Sowohl in Ruhe als auch unter Belastung lagen die Werte der Patienten mit LZ gesichert höher als bei den Kontrollpersonen. Auffällig war, daß mit Zunahme der Zeit die Standardabweichung in beiden Kollektiven geringer wurde. Weiterhin fiel auf, daß bei beiden Kollektiven unter Belastung die Galaktosekonzentrationen höher lagen als in Körperruhe. Ein Unterschied ließ sich statistisch jedoch nicht sichern.

Tab. 9 Die Blutgalaktosewerte in mg% o, 1o, 2o, 3o und 4o Minuten nach intravenöser Infusion in Ruhe und unter Belastung bei Pat. m. LZ, p.S. u. p.H.

Nr.	Name	in Ruhe nüchtern	1o	2o	3o	4o	unter Bel. nüchtern	1o	2o	3o	4o
1	M. Martin	o	69,5	35,4	15,6	9,9	o	77,6	31,2	14,2	8,5
2	G. Helmut	o,6	92,o	63,6	53,2	32,8	o	1o1,9	72,2	46,7	34.o
3	E. Eugen	o	111,8	79,3	68,o	-	o	1o1,9	84,9	61,o	-
4	M. Anton	o	87,o	56,6	39,6	28,4	o	7o,8	53,8	39,6	31,1
5	B. Roman	o	59,4	39,6	25,5	-	o	62,3	46,7	26,9	2o,1
6	W. Anton	o,3	75,4	58,o	39,6	25,5	o,3	63,o	39,6	27,2	16,4
7	S. Agnes	o	1o7,5	67,9	42,4	22,6	o	66,5	-	32,5	-
8	H. Adelheid	o,8	113,2	88,4	73,6	56,6	o,3	135,8	79,2	54,o	43,9
9	H. Sophie	o	1o4,8	93,5	76,4	59,4	o	82,o	63,6	55,2	45,3
Mittelwert($\bar{x}$)		o,19	9o,8	63,1	47,4	33,6	o,o7	83,8	58,3	4o,6	28,4
Standardabweichg.(s)			±6,3	±6,3	±6,6	±5,7		±7,8	±6,3	±4,9	±4,3
◆ F.Gert(p.S.)		o	77,8	59,5	39,6	28,3	o	8o,6	52,3	31,1	19,8
□ R.Josef(p.H.)		o	9o,5	66,5	35,4	19,8	o	7o,5	39,6	19,8	11,3

Tab. 1o Die Blutgalaktosewerte in mg% o, 1o, 2o, 3o u. 4o Minuten nach intravenöser Infusion bei den Kontrollpersonen

Name	in Ruhe nüchtern	1o	2o	3o	4o	unter Bel.	nüchtern	1o	2o	3o	4o
R. Michael	o	62,5	81,o	63,5	25,8		14,2	86,5	55,2	19,8	12,7
E. Michael	o	69,3	55,2	18,4	9,9		o	48,1	28,3	17,o	9,9
K. Peter	o	65,8	32,3	14,2	6,2		o	65,o	41,o	19,8	14,2
S. Willi	o	1o9,o	61,o	27,o	14,2		o	73,5	39,6	21,2	12,8
R. Angelika	o,6	67,9	38,2	17,o	9,9		o,6	79,3	38,8	21,5	14,1
S. Peter	o,6	66,5	29,7	19,8	9,9		2,o	46,7	22,6	13,6	9,6
W. Friedmar	o,8	66,5	39,6	17,o	9,9		o,6	66,5	36,8	21,2	15,6
B. Oskar	o,8	1o2,o	48,1	24,9	2o,4		o,8	62,3	28,3	17,o	11,3
J. Reinhold	o	84,4	39,1	21,2	15,6		1,4	71,3	41,9	24,4	17,o
Mittelwert($\bar{x}$)	o,31	77,6	41,1	19,6	12,3		2,2	63,4	32,2	18,1	13,5
Standardabweichung (s)		±5,5	±5,1	±4,8	±1,9			±4,1	±3,o	±1,o	±o,8

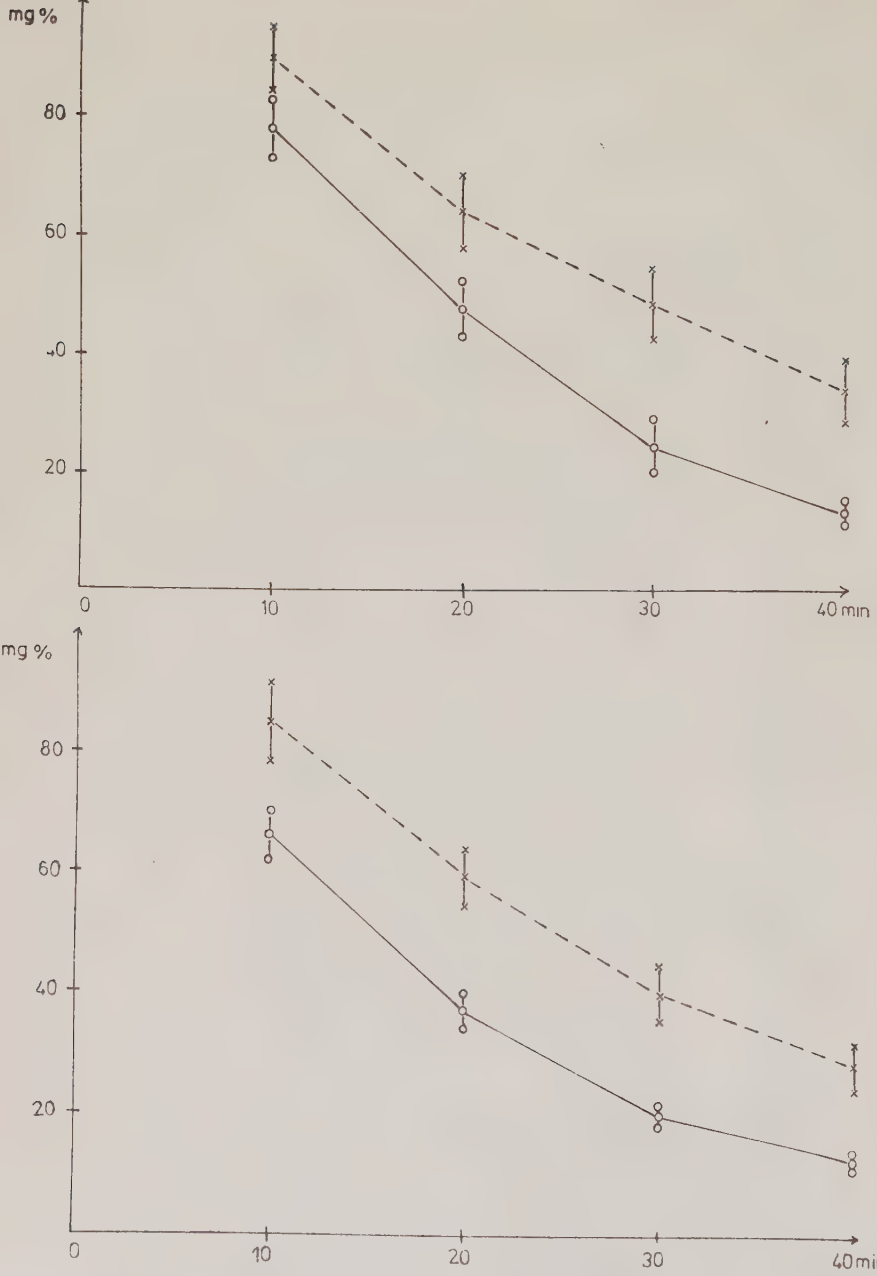


Abb. 11/12 Blutgalaktosewerte (Mittelwerte u. Standardabweichung) in Ruhe (oben) u. unter Belastung (unten) bei Pat. m. LZ (x) u. Kontrollpersonen (o) in Abhängigkeit von der Zeit (Abzisse)

Während der Abfall des Blutgalaktosespiegels bei den Pat. mit LZ in Ruhe wie unter Belastung ähnlich verläuft, ist bei dem Kontrollkollektiv ab der 2o. Belastungsminute ein verzögerter Galaktoseabbau festzustellen (Abb.11/12). Besonders deutlich wird dies in der semilogarithmischen Darstellung (Abb.13).

Die Blutspiegelwerte der Pat. mit p.S. und p.H. lagen zwischen denen der Lebergesunden und der Pat. mit LZ.

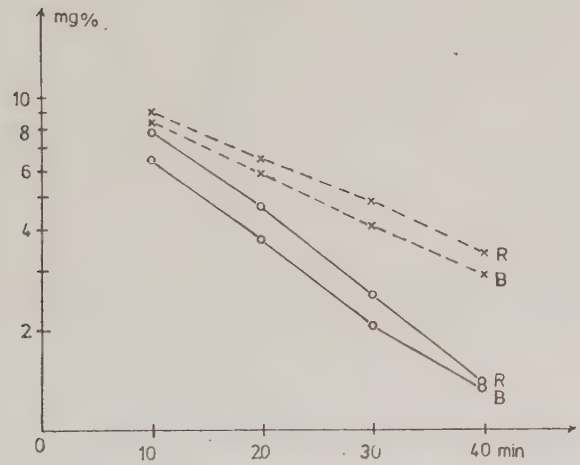


Abb. 13 Mittlere Galaktosekonzentration unter Ruhe (R) und Belastung (B) bei Pat. mit LZ (x) und Kontrollpersonen (o) 1o, 2o, 3o u. 4o Minuten nach i.v. Infusion bei halblogarithmischen Maßstab der Konzentration

5.4.2. HALBWERTSZEIT DER GALAKTOSEELIMINATION IN RUHE UND UNTER KÖRPERLICHER BELASTUNG

Aus Tabelle 11 gehen bei den einzelnen Personen der Kollektive die errechneten Halbwertszeiten jeweils in Ruhe und unter Belastung hervor.

In Abb. 14 ist das Verhalten der HWZ in Ruhe und unter Belastungsbedingungen der einzelnen Probanden graphisch dargestellt.

Name	HWZ Ruhe	HWZ Bel.	Nr.	Name	HWZ Ruhe	HWZ Bel.
R. Michael	16,8	8,9	1	M. Martin	1o,6	9,5
E. Michael	8,4	13,2	2	G. Helmut	21,o	18,6
K. Peter	8,8	13,1	3	E. Eugen	29,2	27,o
S. Willi	1o,o	11,8	4	M. Anton	18,6	25,o
R. Angelika	1o,5	12,o	5	B. Roman	16,4	17,6
S. Peter	11,3	13,2	6	W. Anton	19,1	15,7
W. Friedmar	1o,6	14,1	7	S. Agnes	13,5	15,8
B. Oskar	12,6	12,3	8	H. Adelheid	3o,6	18,9
J. Reinhold	12,1	14,3	9	H. Sophie	3o,6	35,3
Mittelwert($\bar{x}$)	11,2	12,5		Mittelwert($\bar{x}$)	21,1	2o,4
			•	F. Gert(p.S.)	2o,1	11,4
			▫	R. Josef(pH.)	15,8	1o,8

Tab. 11 Errechnete Halbwertszeiten der Galaktoseelimination bei Pat. mit LZ (rechts) und Lebergesunden (links) in Ruhe (R) u. unter Belastung (B)

Die durchschnittliche Halbwertszeit betrug im Kollektiv der Leberkranken in Ruhe 21,o5 min, unter Belastung 2o,37 min;

in dem der Lebergesunden in Ruhe 11,24 min, unter Belastung 12,54 min (Normalwert: 1o,8 - 12,4 min).
Die HWZ'ten verhielten sich

gesund : krank in Ruhe wie 1 : 1,87
" unter Bel. wie 1 : 1,62

Von den Pat. mit LZ verkürzten 5 ihre HWZ um durchschnittlich vier Minuten, 4 verlängerten sie um durchschnittlich 3,7 Minuten; insgesamt aber verringerte sich im Mittel die HWZ des Koll. I um o,75 Minuten unter körperlicher Belastung.

Ein gegenläufiges Verhalten zeigten die lebergesunden Personen. Von diesen verlängerten 7 ihre HWZ um durchschnittlich 2,9 Minuten. B. Oskar veränderte seine HWZ unter Belastung praktisch nicht, R. Michael verkürzte sie um etwa die Hälfte (8 min), wobei bei ihm ein technischer Fehler nicht ausgeschlossen ist.
Im Durchschnitt verlängerte das lebergesunde Kollektiv seine HWZ unter Belastung um 1,3 Minuten (ohne R. Michael 2,5 min).

Vergleicht man die HWZ'ten der einzelnen Probanden miteinander (Abb.14), kann man feststellen, daß eine viel größere Streuung der Werte und ein weniger einheitliches Verhalten der Leberkranken als der Lebergesunden vorliegt.

Bei beiden Kollektiven konnte statistisch kein Unterschied der Halbwertszeiten durch die Belastung nachgewiesen werden.

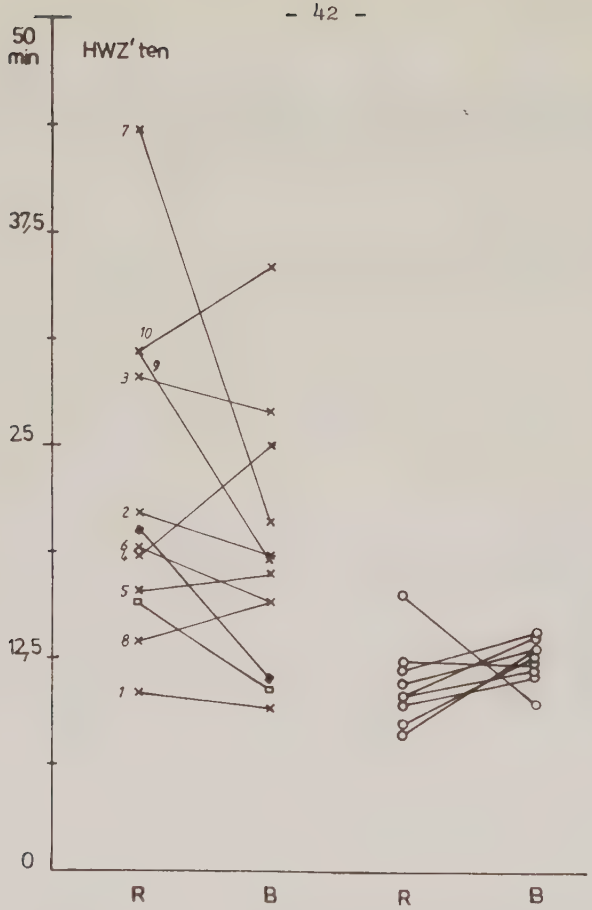


Abb. 14 Verhalten der Halbwertszeiten des Blutgalaktoseabbaus bei Pat. mit LZ (x), p.S. (◆), p.H. (□) und Kontrollpersonen (o) in Ruhe (R) u. unter Bel. (B)

Die HWZ der Pat. mit P.S. und p.H. waren deutlich pathologisch. Unter Belastung trat in beiden Fällen eine Verkürzung von 8,5 bzw. 5 Minuten auf, sodaß diese Werte noch unter den Mittelwerten des gesamten Kontrollkollektivs lagen.

5.4.3. EINFLUSS DER UNTERSCHIEDLICHEN BELASTUNG AUF HALBWERTSZEITEN DES GALAKTOSETOLERANZTESTES

Alle Patienten mit LZ wurden mit jeweils 4o-6o% ihrer aeroben Höchstleistung belastet. Bei fünf betrug die Belastungsintensität weniger als 5o%. Von diesen verringerten zwei ihre HWZ um 1 bzw. 2,5 Minuten, drei verlängerten sie zwischen 1,2 und 6,4 Minuten.
Von vier Patienten, die mit mehr als 5o% ihrer maximalen Leistungsfähigkeit beansprucht wurden, verringerten drei ihre HWZ zwischen 2 und 12 Minuten. Einer verlängerte sie um 2,4 Minuten.

Sechs Kontrollpersonen wurden mit 4o-5o% ihrer Höchstleistung belastet. Außer einem, der seine HWZ um o,3 Minuten verkürzte, verlängerten alle ihre HWZ um durchschnittlich 2,65 Minuten. Bei den drei Probanden, die weniger als 4o% belastet wurden, zeigten zwei eine Verlängerung der HWZ um 1,7 bzw. 2,2 Minuten. Nur bei einem Probanden, bei dem technische Mängel nicht auszuschließen waren, verkürzte sich die HWZ als einzigem der Lebergesunden um 7,9 Minuten.

Dieses ergibt, daß sowohl bei den Pat. mit LZ als auch bei den Kontrollpersonen zwischen Höhe der Belastungsintensität und dem Halbwertszeitverhalten keine offensichtliche Beziehung besteht.

6. DISKUSSION

6.1. VERHALTEN DER SERUMENZYME IN RUHE UND UNTER BELASTUNG

Die Serumenzymaktivität der Enzyme wird bestimmt durch ihre Inaktivierungsgeschwindikeit in Serum einerseits und durch die Höhe des Enzymaustritts aus den Zellen andererseits. Die Enzyme GOT, GPT, LDH und HBDH sind nicht nur in den Leberzellen, sondern auch in der quergestreiften Muskulatur vorhanden. Deswegen kann es unter körperlicher Arbeit auf Grund der erhöhten Zellmembranpermeabilität zu einem signifikant verstärkten Enzymanstieg kommen (27).

KIEF zeigte, daß sich bei gesunden Probanden unter 9o-minütiger Belastung (Gymnastik!) die Werte der GOT bis zum zwanzigfachen der Norm erhöhten; ebenfalls erhöht waren die LDH und die HBDH. Dieser Enzymanstieg erfolgte aber nur bei untrainierten Probanden. Nach Training waren die Enzymanstiege geringer. Im Gegensatz zu gymnastischen Belastungen wurden von KIEF bei Ergometerarbeit keine enzymatischen Veränderungen beobachtet.

HOLLMANN-HETTINGER fand bei dosierter ergometrischer Arbeit zwar einen geringen, aber nie pathologischen Anstieg der Enzymaktivitäten (27).

OTTO u. Mitarb. (78) konnten ebenfalls erst nach fünfstün-

diger Ergometerbelastung einen deutlichen Transaminasenanstieg verzeichnen.

Daraus ergibt sich, daß sowohl die Art der Arbeit wie auch die Arbeitsdauer für enzymatische Veränderungen bestimmend sind. Die gefundenen Enzymmuster weisen eindeutig darauf hin, daß die Enzyme der Muskelzelle nicht aber dem Lebergewebe entstammen.

Bei Leberkranken werden Enzymaktivitätssteigerungen der o.g. Enzyme bei Körperruhe als Ausdruck einer floriden Zellschädigung gedeutet. Unter körperlicher Belastung wird es deshalb differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten, ob weitergehende Erhöhungen einer zunehmenden Leberzellfunktionsstörung oder aber der Muskelarbeit zuzuschreiben sind.

Bei der von uns gewählten dynamischen Belastungsform auf dem Fahrradergometer, die sich über 5o Minuten erstreckte, waren weder bei den Leberkrankenund normalen Enzymwerten in Ruhe noch bei den gesunden Probanden eindeutige Enzymaktivitätsveränderungen feststellbar.

Tendenziell wurde bei beiden Kollektiven ein Anstieg der LDH beobachtet. Er ist als Zeichen der Aktivierung des anaeroben Metabolismus der Skelettmuskulatur durch körperliche Arbeit anzusehen.

BERG und KEUL (5) fanden bei 13 gesunden Personen bei einer Laufbelastung von 6o-7o% der maximalen Leistungsfähigkeit

von 8o Minuten Dauer einen deutlichen, bei 14 anderen lebergesunden Patienten bei gleicher Belastungsintensität von nur 3o Minuten Dauer einen jedoch nur geringen Anstieg der LDH. Die Enzymerhöhung wurde auf eine Änderung der Membranpermeabilität der Muskelzellen durch intravasale Faktoren zurückgeführt, die nicht nur den normalen Enzymeeflux erhöht, sondern auch einen erhöhten Austausch an Substraten und Produkten des muskulären Energiestoffwechsels ermöglicht.

Von den anderen Enzymaktivitäten(GOT, GPT u. HBDH) war nur bei einem Pat. mit LZ ein deutlicher Anstieg um ca. 5o% feststellbar. Bei ihm waren aber die Ruhewerte bereits deutlich pathologisch.

Ähnliches beobachteten MASSARAT u. LANG (38) nach 4o Minuten Treppensteigen bei Pat. mit LZ. Sie stellten fest, daß die Enzymaktivitätsanstiege um so ausgeprägter waren, je höher die Ruhewerte waren.

Zu dem gleichen Ergebnis kam MÜTING (43), der bei 27 Pat. mit LZ die körperliche Belastung als Gehbelastung anwandte, wobei in einer Stunde 6 km zurückgelegt werden mußte. Auch bei seinen Patienten war die Höhe der Enzymanstiege vom Ruhewert abhängig. Bei Normalwerten war keine Veränderung unter Belastung feststellbar, bei bis zum zweifachen des Normwertes erhöhten Werte, ergaben sich signifikante Anstiege.

Insgesamt kann daraus geschlossen werden, daß bei dynamischen Belastungen mit Intensitäten zwischen 3o und 7o% der maximalen Leistungsfähigkeit sowohl bei gesunden Personen wie auch bei Pat. mit LZ kein wesentlicher Anstieg der Enzymaktivitäten auftritt, solange sie in Ruhe im Normbereich liegen. Das bedeutet, daß die Belastung bei Lebergesunden und Leberkranken keinen Einfluß auf die Zellmembranpermeabilität der Leberzellen hat.

Bei noch erheblichen enzymatischen Aktivitätszeichen einer Zirrhose kann die körperliche Belastung allerdings eine Erhöhung der Enzymaktivitäten auslösen.

Die Patienten mit portocavalem Shunt und portaler Hypertonie, aber normalen Leberwerten, wichen von dem Verhalten der Pat. mit LZ insofern ab, als bei ihnen unter der Belastung neben dem Anstieg der LDH auch ein Ansteigen der HBDH, LAP und AP erfolgte; die Transaminasen blieben gleich.
Eine isolierte LAP und AP Erhöhung wird als Zeichen einer auftretenden Cholostase gedeutet (6o). Ob dies auch bei unseren Patienten als Ursache zu werten ist, ist unklar.

6.2. FIBRINOLYSESTATUS

Der menschliche Organismus besitzt in der Fibrinolyse ein äußerst wirksames System, um die Folgen eines eventuell auftretenden intravasalen Gerinnungsprozesses zu beheben. Der Ausgangspunkt der Fibrinolyse ist das Proenzym Plasminogen, das durch den Plasminogenaktivator zu dem fibrinolytisch wirksamen Enzym Plasmin umgesetzt wird. Die Bildung und Freisetzung des Plasminogens erfolgt in der Leber (32), die des PA in der Niere und den Endothelzellen der Blutgefäße (65).

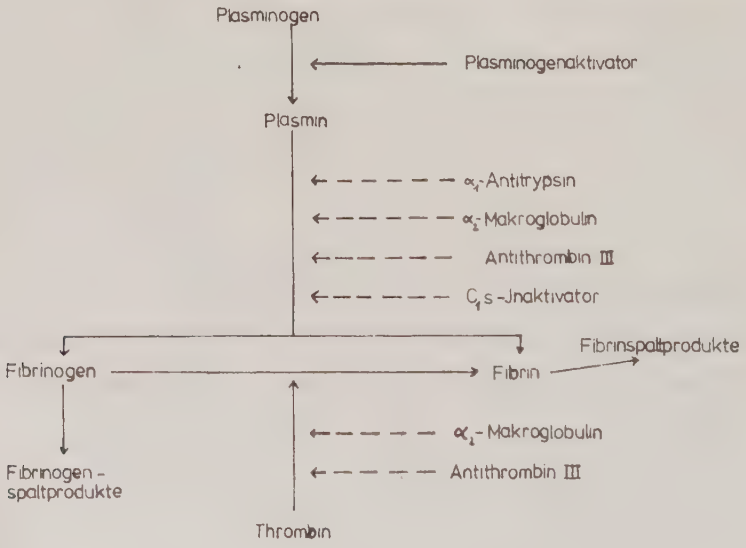


Abb. 15 Schema der Fibrinolyse. Die Hemmfaktoren sind gestrichelt gezeichnet. Modifiziert nach Fischer (17).

Die Wirkung des Plasmin wird über die sogenannten Antiplasmine gehemmt. Sie erfüllen eine wichtige Funktion in der Aufrechterhaltung des physiologischen Gleichgewichts der Blutgerinnung (Abb.15).

Diese heutige Vorstellung über den gestörten Mechanismus der Fibrinolyse bei Leberkranken gründet sich auf erste Untersuchungen von Nolf (32). Er fand bei Hunden nach Leberexstirpation eine Steigerung der Fibrinolyse im Blut.
Später wurde in zahlreichen Arbeiten bei Leberzirrhose eine erhöhte fibrinolytische Aktivität beobachtet (3o). Die Ursache schien in einem erhöhten Serumspiegel des PA zu liegen, wie JEDRYCHOWSKI (2,3o,32) in einer neueren Arbeit bestätigen konnte. Aus Untersuchungen von FLETSCHER u. Mitarb. (18) und der o.g. Autoren geht hervor, daß in der Leber normalerweise eine Aktivatorclearance erfolgt. Bei Schädigungen vermindert sich die Clearancerate, wodurch das Ansteigen des PA erklärbar ist. Eine erhöhte fibrinolytische Aktivität wäre die Folge.
In dieses Konzept passen jedoch die Befunde von Kotschy (32), die eine erhöhte fibrinolytische Aktivität bei erniedrigten Plasminogenwerten fand. Als Erklärung bieten sich die Hemmfaktoren der Fibrinolyse, die Antiplasmine, an. Sie werden nach Ansicht von KOTSCHY und JEDRYCHOWSKI in der Leber synthetisiert, sodaß eine gesteigerte Fibrinolyse auch durch eine verminderte Produktion dieser Faktoren denkbar ist.

Allerdings liegen darüber in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse vor (Tab.16).
In früheren Arbeiten wurde ein verminderter Gehalt an Fibrinolyseinhibitoren bei Patienten mit Leberzirrhose nachgewiesen (37,41,46,51,72).
1973 untersuchte ASCHAUER (2) 22 Patienten mit gesicherter Leberzirrhose. Er fand eine hochsignifikante Erhöhung der Antiplasmine α_1 - Antitrypsin und α_2 - Makroglobulin. Erniedrigt war lediglich das Antithrombin III. KOTSCHY fand ein Jahr später bei Pat. mit LZ ebenfalls erniedrigte Werte des Antithrombin III und der Antiplasminaktivität im Serum. Sie führte dies auf eine verminderte Synthese der Inhibitoren durch die geschädigte Leberzelle zurück.

Im Hinblick auf die Plasminbildung stellten wir eine geringgradige Verminderung des Plasminogenspiegels bei den Pat. mit LZ fest, die allerdings kaum vom Kontrollkollektiv abwich. Der PA war bei uns gegenüber Befunden von ASCHAUER, KOTSCHY und JEDRYCHOWSKI nicht erhöht. Auch ergab sich aus unseren allerdings wenigen Befunden keine Abhängigkeit zum Grad der Leberschädigung gemessen am Galaktosetoleranztest.

Bei den Antiplasminen wurde in Übereinstimmung mit Befunden von ASCHAUER eine Erhöhung des α_1 - Antitrypsin und des α_2 - Makroglobulin festgestellt, wobei der Anstieg des α_2 - Makroglobulin stärker ausgeprägt war. Eine Erniedri-

gung, wie sie von KOTSCHY gesehen wurde, und die daraus auf eine spezielle Syntheseleistung der Leber schloß, lag demnach nicht vor. Anzunehmen ist dies aber für die Antithrombin III - Bildung, die wir übereinstimmend mit ASCHAUER, FISCHER, und KOTSCHY vermindert vorfanden. Auch fanden wir bei den Antiplasminen eine stärkere Abweichung von der Norm bei den Patienten, die eine schwerere Leberschädigung aufwiesen.

Tab. 16 Literaturübersicht über den Fibrinolysestatus bei Patienten mit Leberzirrhose
↑ Anstieg, ↓ Abfall, → keine Veränderung

Verfasser	Hemmstoffe der Plasminbildung		Plasminbildner	
	Antiplasmine	Antithrombin III	PA	Plasminogen
Reid (1963)	↓			
O'Conell (1964)	↓			
Fletscher (1964)	→			
v.de Loo (1965)	↓			
Tytgat (1968)	↓			
Moriau (1969)	↓			
Fischer (197o)	→	↓		↓
Aschauer (1973)	↑↑	↓	↑↑	↓
Kotschy (1974)	↓	↓	↑	↓
Jedrych. (1974)	→		↑	
uns. Erg. (1977)	↑↑	↓	→	(↓)

Da wir die fibrinolytische Aktivität nicht direkt bestimmten, ist es denkbar, daß die teilweise widersprüchlichen Befunde zur Literatur durch einen geringeren Grad der Leberzellschädigunge der Leberkranken oder durch eine andere Ätiologie der Lebererkrankung verursacht werden. JEDRYCHOWSKI wies z.B. nach, daß nach primärer biliärer Zirrhose die fibrinolytische Aktivität nicht gesteigert, sondern erniedrigt ist.

Unter körperlicher Belastung wurde bei Lebererkrankten eine Überprüfung des Fibrinolysestatus unseres Wissens nach bisher nicht vorgenommen. Von gesunden Probanden ist nach BIDWELL u. MÜLLERTZ (3o) bekannt, daß unter physiologischen Bedingungen die Fibrinolyse gesteigert ist.

Wir analysierten lediglich den Plasminogenaktivator. Gegenüber unserem Kontrollkollektiv stieg er bei den Pat. mit LZ unter Belastung etwas schneller an, erreichte höhere Werte und fiel nach Belastung verlangsamt zum Ruhewert ab. Allerdings war ein gesichert unterschiedliches Verhalten nicht feststellbar. Als Erklärung bietet sich die eingeschränkte Clearance bei Leberschädigung an.

Interessant wäre eine weitere Überprüfung der bereits in Ruhe markanten Veränderungen der Antiplasmine ebenfalls unter Belastung, da diese Faktoren einen spezielleren Einblick als z.B. die Enzymbestimmungen (GOT etc.) in die Synthese- bzw. Clearanceleistung der Leber erlauben (KOTSCHY).

6.3. GALAKTOSEBELASTUNG

6.3.1. ALLGEMEINES

Zur Beurteilung der Leberfunktion werden die verschiedensten Belastungsteste angewandt, von denen der Galaktosetoleranztest zur Erfassung einer Stoffwechselleistung der Leber der geeignetste ist (9,1o).

BÖHMER (8) und ROMMEL (1o) verwendeten zunächst o,125 g Galaktose pro kg Körpergewicht . Sie stellten fest, daß bei einer derart geringen Menge Galaktose die Möglichkeit besteht, bei Leberkranken falsch negative Ergebnisse zu erhalten. Sie begründeten dies damit, daß die Empfindlichkeit der Ergebnisse von der verabreichten Galaktosemenge abhängig war. Eine Erklärung bot ihnen die Verteilung der Galaktose im menschlichen Organismus, die nicht nur intra- sondern auch extravasal erfolgt. Dadurch kann der Galaktosespiegel im Blut so niedrig liegen, daß selbst eine geschädigte Leber noch in der Lage ist, die angebotene Galaktosemenge in kurzer Zeit vollständig zu metabolisieren. Bei zu geringer injizierter Galaktosemenge kann dann eine normale HWZ resultieren.

Exakte Ergebnisse sind nur zu erwarten, wenn die Galaktosekonzentration im Blut die Umsatzkapazität der Leber übersteigt. Nach Angaben von Tygstrup (71) ist dies bei einem Blutspiegel von 35-45 mg% zu erwarten, was einer in-

fundierten Menge von o,33 g Galaktose pro kg Körpergewicht entspricht. Nach diesem Vorschlag wurde von uns verfahren.

Bei Belastung fiel auf, daß sowohl bei den Lebergesunden als auch Leberkranken die initialen Galaktosespiegel niedriger lagen als in Ruhe.
In Körperruhe fanden sich initiale Werte von 78 - 9o mg%, unter Belastung von 68-9o mg%. Die niedrigeren initialen Werte bei Belastung erklären sich durch die verstärkte Filtration von Flüssigkeit im muskulären Bereich bei erhöhtem Kapillardruck unter Arbeit (27,1), also durch einen veränderten Verteilungsraum für Galaktose.

6.3.2. ELIMINATIONSVORGANG UND ABNAHMEZEIT

Die Elimination der Galaktose stellt einen komplexen Vorgang dar.
In der Leber wird die Galaktose durch die Galaktokinase phosphoryliert und durch die UDP - Galaktose - 4 - Epimerase zu UDP - Glukose metabolisiert (2o). Die durch die Nieren ausgeschiedene Menge Galaktose beträgt ungefähr 5% und kann daher vernachlässigt werden (25). Über den zusätzlichen metabolischen Abbau der Galaktose durch Dünndarm und Skelettmuskulatur wird in der Literatur bisher nur aus Tierversuchen berichtet (8). Danach kann auch er außer

Betracht gelassen werden. Dem Rückstrom der Galaktose aus dem extravasalen in den intravasalen Raum kommt aber eine bestimmende Bedeutung zu.

Wie MÜLLER (42) am Beispiel der Fruktose gezeigt hat, läßt dieser komplexe Vorgang nicht unbedingt einen linearen Abfall des Blutspiegels erwarten. Auch BÄSSLER et al. fanden (3) nach intravenösen Xylitgaben einen deutlichen Knick der Verlaufskurve in halblogarithmischer Darstellung der Konzentration nach 1o Minuten. Ein erster, steiler Abfall der Kurve entspricht der Verteilung im extravasalen Raum. Deshalb erfolgte bei uns die erste Blutentnahme erst nach 1o Minuten in der Annahme, daß nach dieser Zeit bereits eine gleichmäßige Verteilung der Galaktose im intra- und extravasalen Raum stattgefunden hatte.

Bei den Gesunden und Leberkranken erfolgte bei unseren Untersuchungen ein nahezu linearer Abfall der Galaktosekonzentration in der halblogarithmischen Darstellung von der 1o. bis 3o. Minute. Während aber die Konzentration ab der 3o. Minute nach Infusion bei den Gesunden weniger rasch abfiel, setzte sich bei den Pat. mit LZ der lineare Abfall weiter fort.

Als Erklärung bietet sich an, daß die deutlich geringere Elimination der Galaktose bei Leberkranken weniger von dem extravasalen Rückstrom beeinflußt wird als bei Lebergesunden.

6.3.4. VERHALTEN DER GALAKTOSEELIMINATION IN RUHE UND UNTER BELASTUNG

Bei den lebergesunden Probanden veränderte die körperliche Belastung die Eliminationsgeschwindigkeit der Galaktose nicht signifikant. Aus den errechneten Halbwertszeiten ist lediglich die Tendenz einer Vergrößerung der Halbwertszeit abzuleiten. Sie verlängerte sich bei den Lebergesunden unter Belastung um 1,3 Minuten. Im Durchschnitt lag sie an der oberen Grenze der Normbereichs. Unterschiedliche Belastungsintensitäten hatten keinen offensichtlichen Einfluß auf die Höhe der Halbwertszeit. Daraus ist zu folgern, daß die arbeitende Muskulatur jedenfalls keinen fördernden Einfluß auf den Galaktoseabbau besitzt.

Die Ursache des angedeutet verzögerten Galaktoseabbaus unter Belastung bei Gesunden kann auf eine Minderdurchblutung der Leber zurückgeführt werden. SIEGENTHALER (60) und CLAUSEN (13) konnten nachweisen, daß der portale Blutfluß bereits ab einem Drittel der maximalen körperlichen Belastung deutlich absinkt und bei maximaler Belastung nur noch etwa 50% des Ruheausgangswertes beträgt.

Eine Möglichkeit der Verlängerung der Halbwertszeit könnte auch in einem vermehrten Angebot von Stoffwechselmetabo-

liten durch muskuläre Arbeit an die Leber liegen. Ein gleichartiges Verhalten müßte aber auch bei Patienten mit Leberzirrhose zu erwarten sein.

Die Patienten mit Leberzirrhose zeigten gegenüber den Lebergesunden eine signifikante Verlängerung der Halbwertszeit in Ruhe. Die Patienten mit portalem Shunt und portaler Hypertonie aber histologisch gesundem Lebergewebe wiesen ebenfalls erheblich pathologische Werte auf. Unsere Ergebnisse bestätigten, daß der intravenöse Galaktosetoleranztest eine sichere Aussage über das Vorliegen einer Leberfunktionsstörung zuläßt.

Unter körperlicher Belastung nahm die Halbwertszeit im Gegensatz zu den Gesunden nicht zu, sondern es war eine Tendenz zur Verkürzung der Halbwertszeit feststellbar.

In Ruhe hatten sieben von neun Patienten eine wesentlich über die Norm verlängerte Halbwertszeit, der Durchschnitt lag bei 21 Minuten (Normwert 1o,5 min). Sie verkürzte sich unter Belastung im Mittel um o,75 Minuten. Eine Abhängigkeit zur Belastungsintensität ergab sich nicht.

Entsprechende Veränderungen konnten SCHREUSING (36) und MASSARAT (38) mittels der Bromthalein - Probe bei Patienten mit Leberzirrhose feststellen. Bei MASSARAT ver-

besserten die Patienten ihre in Ruhe hoch pathologische Bromthaleinretention um durchschnittlich sechs Prozent nach einer Belastung von 4o Minuten. SCHLEUSING beobachtete bei vier von neun Patienten ebenfalls eine Besserung der Bromthaleinretentionswerte.

Dieses gegenüber Gesunden in der Tendenz gegensätzliche Verhalten des Galaktosetoleranztestes bei Patienten mit Leberzirrhose ist am ehesten auf eine veränderte Leberdurchblutung zurückzuführen (6o). Bei Leberzirrhose ist in Ruhe der portale Blutdurchfluß bis zu 5o% herabgesetzt (78). Die Blutversorgung kann aber bei Bedarf, z.B. postprandial, durch die Leberarterie kompensiert werden (6o). Da der Blutdurchfluß durch die Leberarterie vom Blutdruck abhängig ist, fließt infolge des steigenden Blutdruckes unter körperlicher Belastung ein größeres Blutvolumen durch die Leber. Da sich das arterielle Blut in die Sinusoide des Leberparenchys ergießt, ist unter Belastung ein vermehrter Galaktoseabbau denkbar.

Für diese Umstellung der Leberdurchblutung bei Belastung sprechen auch unsere Befunde bei den zwei Patienten mit portaler Hypertonie. Beide zeigten unter Belastung eine völlige Normalisierung ihrer in Ruhe pathologischen Halbwertszeiten.

Allerdings sollten direkte Durchblutungsmessungen bei Leberkranken erfolgen, um diese Hypothese zu erhärten.

6.3.5. KLINISCHE SCHLUSSFOLGERUNG

Auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse kann zusammenfassend die Frage der körperlichen Belastbarkeit von Patienten mit Leberzirrhose wie folgt beantwortet werden.

Dynamische Belastungen bis zu vierzig Minuten Dauer und einer Intensität von 5o% der maximalen Leistungsfähigkeit werden subjektiv gut toleriert. Der Leberstoffwechsel wird dadurch nicht nachteilig beeinflußt.

Die auf Grund unserer Analysen unter Belastung wahrscheinlich verbesserte, arterielle Leberperfusion, die zu einer verbesserten Stoffwechselleistung der Leber beiträgt, konnte für die Notwendigkeit eines körperlichen Trainings sprechen. Besonders bei Patienten mit portaler Hypertonie oder nach portocavaler Shuntoperation wäre dies sinnvoll, um den Abbau von Stoffwechselprodukten durch die Leber zu intensivieren. Diese Hypothese bedarf der Sicherung durch weitere Studien.

Zusammenfassend muß auf Grund unserer Untersuchungen angenommen werden, daß körperliche Belastung nicht negativen Einfluß auf die Leberzellfunktion ausübt, solange die Leberzirrhose keine oder nur geringe entzündliche Aktivität aufweist.

7. ZUSAMMENFASSUNG

An 9 Lebergesunden, 9 Patienten mit gesicherter Leberzirrhose und je einem Patienten mit portaler Hypertonie und portocavalem Shunt und jeweils gesundem Lebergewebe wurden Serumenzyme, Fibrinolysestatus und die Galaktosebelastungsprobe in Ruhe und unter einer definierten körperlichen Belastung untersucht.

Die Serumenzyme (GOT, GPT, LDH, HBDH, LAP u. AP) zeigten weder bei den Gesunden noch bei den Leberkranken nach der ergometrischen Belastung auf dem Fahrrad einen signifikanten Aktivitätsanstieg. Im Verein mit anderen Autoren konnten wir bestätigen, daß körperliche Belastung dynamischer Art und Intensitäten zwischen 3o-6o % der maximalen Leistungsfähigkeit bei entzündlich inaktiven bzw. sehr gering aktiven Leberzirrhosen keine nachteilige Auswirkung hat. Bei entzündlich aktiven Leberzirrhosen ist aber Vorsicht geboten, da durch die Belastung ein Aktivitätsanstieg der Serumenzyme auftritt.

Von den Faktoren der Fibrinolyse, deren Bestimmung außer der des Plasminogenaktivators nur in Ruhe erfolgte, fanden wir bei den Patienten mit Leberzirrhose die Antiplasmine α_1 - Antitrypsin und α_2 - Makroglobulin signifikant erhöht, Antithrombin III und Plasminogen erniedrigt. Eine Plasmino-

genaktivatorerhöhung bei den Leberkranken konnten wir nicht feststellen. Unter der körperlichen Belastung stieg der Plasminogenaktivator bei beiden Kollektiven stark an. Bei den Leberkranken war der Anstieg steiler und höher als bei den gesundenPersonen.

Die Halbwertszeiten der Galaktoseelimination waren als Ausdruck der gestörten metabolischen Stoffwechselleistung der Leber bei den Patienten mit Leberzirrhose in Ruhe gegenüber den Gesunden signifikant erhöht. Unter körperlicher Belastung dagegen zeigte sich weder bei den leberkranken noch bei den lebergesunden Personen eine signifikante Veränderung der Halbwertszeiten. Allerdings konnte unter der Belastung bei den Leberkranken eine sich verkürzende, bei den Lebergesunden eine sich verlängernde Tendenz der Halbwertszeiten festgestellt werden.

Insgesamt muß auf Grund unserer Untersuchungen angenommen werden, daß körperliche Belastung bei Patienten mit Leberzirrhose keinen negativen Einfluß auf die Leberzellfunktion ausübt, solange die Leberzirrhose keine oder nur geringe entzündliche Aktivität aufweist.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1 ÅSTRAND, P.O. und K. RODAHL:
Textbook of work physiology.
New York: Mc Graw Hill 1970.

2 ASCHAUER. R., F. HOLZKNECHT und S. PLATZER:
Endogene Fibrinolyseinhibitoren bei Leberzirrhosen
Klin. Wschr. 51 1170-1172 (1973).

3 BÄSSLER, N.:
Xylitverwertung bei Frühgeborenen, Säuglingen Kindern u. Erwachsenen. Kinetik der Elimination aus dem Blut.
Klin. Wschr. 58 212 (1966).

4 BAUER, R.:
Über die Assimilation von Galaktose und Milchzucker beim Gesunden und Kranken.
Wien. med. Wschr. 56 21-23 (1906).

5 BERG, A. und J. KEUL:
Körperbelastung und Serumenzyme.
Dt. Zschr. f. Sportmedizin 5 128-134 (1979).

6 BERNSTEIN. L.M., J.X. WHEELER, E.E. BOND, M. ROHMSDAHL and N. DAUGHERTY:
The blood galactose disappearance curve as a test of liver function.
Gastroent. 39 293-304 (1960).

7 BODE, J.CH. und G.A. MARTINI:
Was ist gesichert in der Kurbehandlung von Patienten mit Erkrankungen der Leber oder Gallenwege.
Der Internist 15 605-614 (1974).

8 BÖHMER, R.:
Der intravenöse Galaktosetoleranztest bei Leberkranken und Lebergesunden.
Inaug. Diss. Gießen (1966).

9 BÖHMER, R.:
Belastungsteste in der Funktionsdiagnostik der Leber.
Hippokrates 45 256 (1974).

10 BÖHMER, R. und K. ROMMEL:
Validität des intravenösen Galaktosetoleranztest für die Diagnostik der Leberzirrhose.
Acta hepato-gastroenterol. 19 344-356 (1972).

11 BOLLMANN. J.L., F.C. MANN and M.H. POWER:
The utilisation of galactose following complete removal of the liver.
Amer. J. Physiol. 111 483-491 (1975).

12 CHARBONNIER. A., P. NEPVEUX, G. et D. FLUTEAU:
Description d' une nouvelle technique de 1' épreuve au galactose par voie veineuse pour l' exploration fonctionelle hepatique.
Lille Medical 3 312-315 (1973).

13 CLAUSEN, J.P.:
Circulatory adjustments to dynamic exercise and effect of physical training in normal subjects and in patients with coronary artery disease.
In:
SONNENBLICK, E.H. and M. LESCH:
Exercise and heart disease.
NewYork: Grune & Stratton 1977

14 DOMINIQUEZ, R.:
Kinetic of the disappearance of galactose from the blood after a rapid intravenous injection.
Amer. J. Physiol. 141 368-381 (1944).

15 DOST, F.H.:
Über ein einfaches statistisches Dosis-Umsatz-Gesetz.
Klin. Wschr. 14 655-657 (1958).

16 FEISSLI. S., G. FORSTER, G. LANDAUN, E. SCHMIDT und F.W. SCHMIDT:
Normalwerte und Alterung von Hauptkettenenzymen im Serum.
Klin. Wschr. 44 39o (1966).

17 FISCHER, W.:
Stoffwechsel der Galaktose und ihrer Derivate.
Stuttgart: Thieme 1965

18 FLETSCHER, A.P.:
Abnormal plasminogen-plasminsystem activity (fibrinolysis) in a patient with hepatic cirrhosis, its cause and consequences.
J. clin. invest. 43 681 (1964).

19 FOJIT, E.:
Hepatic function during considerable sport exercise in the light of the BSP-test.
Pol. med. J. 1o No.4 (1971).

2o FÖRSTER. H., M. HASLBECK und H. MEHNERT:
Untersuchungen an Gesunden und an leberkranken Patienten nach intravenöser und oraler Galaktosebelastung.
Verh. deut. Gesellsch. f. inn. Med. 1967, 245-249.

21 FRANKEN, F.H. und E. WIECHERS:
Ergometrische Untersuchungen zur körperlichen Belastbarkeit chronisch Leberkranker.
Dtsch. med. Wschr. 98 528-531 (1973).

22 HARDING, J. and G.A. GRANT:
Metabolism of galactose.
J. biol. chem. 99 629-645 (1932/33).

23 HAWORTH, J.C. and J.D. FORD:
Variation of the oral galactose tolerance test with age.
J. of pediatrics 63 276-282 (1963).

24 HENRY, R.J.:
Galactose tolerance test.
Clin. Chem. 1974 Cap.22.

25 HENNING, R. und W. KNODEL:
Die intravenöse Galaktosebelastung.
Med. Welt 1 7-9 (1969).

26 HOLLMANN, S.:
Biochemische Befunde in der Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Stuttgart: Thieme 1975.

27 HOLLMANN, W. und TH. HETTINGER:
Sportmedizin. Arbeits- und Trainingsgrundlagen.
Stuttgart: Schattauer 1976

28 HOYCKE, E.J. and N. KRUHØFFER:
Effects of insulin and muscular exercise upon the uptake of hexoses by muscle cells.
Acta physiol. scand. 34 232-249 (1955).

29 JANKELSON, J.R. and H.H. LERNER:
Intravenous galactose liver function test.
Amer. J. Dig. Dis.&Nutr. 1 31o-312 (1934).

30 JEDRYCHOWSKI, A.:
Die Rolle der Leber in Regelmechanismen des fibrinolytischen Systems.
Habil. Arb., Krakau (1974).

31 KARDEL, T.:
Preoperative liver function tests correlated with encephalopathy after porto-caval anastomosis.
Scand. J. Gastroenterol. 10 29-32 (1975).

32 KOTSCHY, M.:
Fibrinolytisches Potential des Blutes bei Leberschädigungen.
Folia haematol., Leipzig 101 142-152 (1974).

33 KEUL, M.:
Muskelstoffwechsel.
Stuttgart: Thieme 1969.

34 KIEF. W., B. KLEIN und E. MÖLLER:
Enzymbewegungen unter körperlicher Belastung bei trainierten und untrainierten Probanden.
Med. Klin. 67 195-199 (1972).

35 KINZLMEIER, H.:
Die Führung des Zirrhosekranken in der Prxis.
Fortschr. Med. 93 43-48 (1975).

36 LEVINE. R., M.S. GOLDSTEIN, B. HUDDLESTUN and S.P. KLEIN:
Action of insulin of the permeability of cells to free hexoses as studied by its effect on the distribution of galactose.
Amer. J. Physiol. 163 7o-76 (195o).

37 LOO van de, J.:
Faktoren des fibrinolytischen Systems bei Leberkrankheiten.
Thrombosis diath. haemorrh. 14 58o (1965).

38 MASSARAT, S. und N. LANG:
Änderung der Aktivitäten von GOT, GPT und anderen Serumenzymen sowie des BSP-Testes unter körperlicher Belastung bei entzündlichen aktiven und inaktiven Lebererkrankungen.
Gastroenterol. Suppl. ad Vol. 27 231-237 (1962).

39 MEHNERT, H.:
Über den Wert der Galaktosebelastungsprobe bei enzymatischer Bestimmung im Blut.
Dtsch. med. Wschr. 93 1899 (1968).

4o MÖRL, M.:
Rehabilitation chronisch Leberkranker.
Fortschr. Med. 34 1385-1393 (1974).

41 MORIAU, M.:
Inhibiteurs naturels de la fibrinolyse et phenomenes thrombohemorrhagiques.
Path. Europ. Suppl. 1, 4 (1969).

42 MÜLLER,F.:
Zur Kinetik der Elimination aus dem Blut.
Acta biol. med. germ. 1o 1o (1963).

43 MÜTING. D., P.H. HAMMES und R. ECKNAUER:
Das Verhalten von Serumenzymen und Metaboliten bei 14o chronisch Leberkranken unter einer standardisierten Gehbelastung.
Münch. med. Wschr. 116 1873-188o (1974).

44 NKWO, A. und K. LORENTZ:
Intravenöser Galaktosetoleranztest.
Z. f. Gastroent. 8 312-315 (197o).

45 NILSON, L.H. and E. HULTMANN:
A comparison of the bromsulfthalein and galactose eliminationtest in patients with either chronic bowel inflammation or alcchol liver disease.
Scand. J. Gastroent. 9 319-323 (1974).

46 O' CONELL, R.:
Role of inhibitors for fibrinolysis in hepatic cirrhosis.
Lancet 2 99o (1964)

47 PALME. G., M. KOCH\ und H. LECNHARDT:
Veränderungen der Fließeigenschaft des Blutes bei chronischen Lebererkrankungen.
Clin. Chim. Acta 61 163-169 (1975).

48 POLLACK, S.:
Beitrag zur Leberfunktionsprüfung mittels intravenöser Galaktoselösung.
Wien. Arch. inn. Med. 21 311-314 (1931).

49 PÖPPER, N.:
Der Galaktosetoleranztest.
aus:
Die Leber.
Stuttgart: Thieme 1961.

5o PUSCH, H.J. und W. ULLMANN:
Langzeitbehandlung der chronischen Hepatitis und der Leberzirrhose.
Med. Klin. 7o 674-681 (1975).

51 REID, W.O.:
The relationship of liver insufficiency to fibrinolytic hemorrhage as demonstrated by the serial thrombin time.
Metabolism 12 631 (1963).

52 ROE, J.H. and A.S. SCHWARTZMANN:
Galactosetolerance of normal and diabetic subjects and the effect of insulin upon galactose metabolism.
J. biol. chem. 96 717-735 (1932).

53 ROMMEL. K., R. BÖHMER und W.E. ADAM:
Der intravenöse Galaktosetoleranztest als Leberfunktionsprobe.
Schw. med. Wschr. 97 484-487 (1967).

54 ROMMEL. K., E. BERNT, F. SCHMITZ und K. GRIMMEL:
Enzymatische Galaktosebestimmung im Blut und oraler Galaktosetoleranztest.
Klin. Wschr. 46 936-94o (1968).

55 ROMMEL, K. und K. GRIMMEL:
Analogrechneranalyse des Galaktoseumsatzes bei Leberkranken und Lebergesunden.
Klin. Wschr. 47 541-545 (1969).

56 SCHLEUSING, G.:
Leberfunktion unter Belastung.
Zschr. f. inn. Med. 1 34-38 (196o).

57 SCHMIDT, F.W.:
Leberzirrhose. Internationales Symposion.
Fortschr. Med. 93 922 (1975).

58 SCHMIDT, E. und F.W. SCHMIDT:
Kleine Enzymfibel.
Böhringer Mannheim 1976 2. Aufl.

59 SEGAL, S. and A. BLAIR:
Some observations on the metabolism of D-galactose in normal man.
J. clin. invest. 4o 2o16-2o25 (1961).

6o SIEGENTHALER, W.:
Klinische Pathophysiologie.
2. Aufl. Stuttgart: Thieme 1973

61 TENGSTRÖM, B.:
An intravenous galactose tolerance test with an enzymatic determination of galactose. A comparison with other diagnostic aids in hepatobiliary diseases.
Scand. J. clin. lab. invest. 18 Suppl. 92 (1966).

62 TENGSTRÖM, B.:
Studies on the turnover of galactose in man with special reference to its renal and hepatic elimination.
Diss. Uppsala (1969).

63 THALER, H.:
Kritische Betrachtung der Grundlagen unserer Lebertherapie.
Dt. med. Wschr. 1o 526-529 (197o).

64 THALER, H.:
Körperliche Belastung bei Leberkrankheiten.
Dt. med. Wschr. 97 1439 (1972).

65 TODD, A.S.:
Fibrinolysis autographs.
Nature 181 495 (1958).

66 TYGSTRUP, N. and K. WINKLER:
Kinetics of galactose elimination.
Acta physiol. scand. 32 354-362 (1954).

67 TYGSTRUP, N.:
The urinary excretion of galactose and its significance in clinical intravenous galactose tolerance test.
Acta physiol. scand. 51 263-274 (1961).

68 TYGSTRUP, N.:
Determination of the hepatic galactose elimination capacity after a single injection in man.
Acta physiol. scand. 58 162-172 (1963).

69 TYGSTRUP, N.:
The galactose elimination capacity in control subjects and in patients with cirrhosis of the liver.
Acta med. scand. 175 281-289 (1964).

7o TYGSTRUP, N.:
The galactose elimination capacity in relation to clinical and laboratory findings in patients with cirrhosis.
Acta med. scand. 175 291-3oo (1964).

71 TYGSTRUP, N.:
Determination of the hepatic elimination capacity of galactose by single injection.
Scand. J. clin. lab. invest. 18 Suppl. 92 118-125 (1966).

72 TYTGAT, G.N.:
Investigation on the fibrinolytic system in liver cirrhosis.
Acta haematol. Basel 4o 265 (1968).

73 UEXKÜLL v., T.:
Über den diagnostischen Wert der Blutzuckerkurve nach peroraler Belastung.
Dtsch. med. Wschr. 11 415-419 (1939).

74 UEXKÜLL v., T.:
Blutzuckerkurve und Glykogenbildung in der Leber nach intravenösen Galaktosegaben.
Zschr. f. klin. Med. 14o 261-265 (1942).

75 UEXKÜLL v., T. und H.H. WAGNER:
Der Galaktosämietest als Leberfunktionsprobe.
Münch. med. Wschr. 33 1593-1598 (1963).

76 WALDSTEIN. S.S., L.A. GREENBURG, A.D. BIGGS and L. CORN:
Demonstration of hepatic maximum removal capacity for galactose in humans.
J. lab. clin. med. 55 462-475 (196o).

77 WICK, A.N. and D.R. DRURY:
Action of insulin on volume of distribution of galactose in the body.
Amer. J. physiol. 173 229-232 (1953).

78 ZWIRNER, K.:
Über das Verhalten der Serumtransaminasen nach körperlicher Belastung bei Leberkranken.
Acta hepato-splenol. 2 97-1o3 (197o).

L e b e n s l a u f

Am 21.12.1950 wurde ich, Michael Renzel, in Altenkirchen/ Westerwald als Sohn des Dr. med. Carl Renzel und seiner Frau Hiltrud geb. Kercher geboren. Als zweitältester von sechs Kindern wuchs ich in Heilbronn auf, besuchte vier Jahre die Grundschule und legte nach neun Jahren auf dem humanistischen Theodor-Heuss-Gymnasium mit dem Großen Latinum und dem Graecum die Reifeprüfung am 13.6.1969 ab. Danach absolvierte ich meinen Krankenpflegedienst am Heilbronner Krankenhaus und arbeitete dort noch zwei weitere Monate. Am 1.1.1970 trat ich den Grundwehrdienst bei der Bundeswehr an, beendete ihn aber vorzeitig nach vier Monaten, da ich in Tübingen zum Medizinstudium zugelassen wurde. Nach zwei Semester legte ich im April 71 das Vorphysikum, nach dem fünften Semester das Physikum an der Universität Tübingen ab. Am 6. Juli 1976 beendete ich mein Medizinstudium nach dem dreizehnten Semester mit dem Staatsexamen ebenfalls in Tübingen. Im Oktober begann ich dann meine Promotionsarbeit. Von April 1977 bis Mai 1978 leistete ich die Medizinalassistentenzeit ab. Neben den Pflichtfächern Chirurgie (Böblingen) und Innere Medizin (Nürtingen) arbeitete ich auch jeweils zwei Monate in der Tübinger Frauenklinik und in der Psychiatrie als Med.-Assistent. Am 6. Juni 1978 erhielt ich meine Approbation als Arzt. Vom 1.6.78 bis zum 8.4.79 wurde ich als Stabsarzt zu meinem restlichen Grundwehrdienst eingezogen. Am 1.5.79 begann ich auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Kirchheim/T. meine Ausbildung als Arzt für Allgemeinmedizin.